

UNIVERSIDAD DE MURCIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SOCIOSANITARIAS
UNIDAD DOCENTE: TOXICOLOGÍA Y LEGISLACIÓN SANITARIA



CONTROL AMBIENTAL Y BIOLÓGICO DE UNA POBLACIÓN EXPUESTA A ISOFLURANO EN QUIRÓFANO

Memoria presentada por el Licenciado en Medicina
y Cirugía D. José Antonio Tortosa Serrano para
optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Murcia, Septiembre de 1995.

**AURELIO LUNA MALDONADO, CATEDRÁTICO DE TOXICOLOGÍA
Y LEGISLACIÓN SANITARIA Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO
DE CIENCIAS SOCIO-SANITARIAS.**

INFORMA:

Que la Tesis Doctoral titulada “*Contaminación ambiental y biológica de una población expuesta a isoflurano en quirófano*”, de la que es autor el Licenciado en Medicina y Cirugía, D. José Antonio Tortosa Serrano, ha sido realizada en este Departamento bajo la dirección del Prof. Dr. D. Aurelio Luna Maldonado y el Prof. Dr. D. J. Francisco Periago Jiménez, la cual considero conforme en cuanto a forma y contenido para que sea presentada para su correspondiente exposición pública.

Y para que conste firmo la presente en Murcia, a veinticinco de Septiembre de mil novecientos noventa y cinco.

Fdo: Prof. Dr. D. Aurelio Luna Maldonado.

El Prof. Dr. D. Aurelio Luna Maldonado, Catedrático de Toxicología y Legislación Sanitaria de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

CERTIFICA: Que el presente trabajo de Tesis Doctoral titulado *“Contaminación ambiental y biológica de una población expuesta a isoflurano en quirófano”*, presentado por el Licenciado en Medicina y Cirugía, D. José Antonio Tortosa Serrano, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne, a mi entender, las condiciones precisas para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste a efectos oportunos, firmo la presente en Murcia, a veinticinco de Septiembre de mil novecientos noventa y cinco.

Fdo: Prof. Dr. D. Aurelio Luna Maldonado.

El Prof. Dr. D. J. Francisco Periago Jiménez, Profesor Asociado de Toxicología y Legislación Sanitaria de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

CERTIFICA: Que el trabajo de investigación que se expone en la presente Tesis Doctoral titulado “*Contaminación ambiental y biológica de una población expuesta a isoflurano en quirófano*”, ha sido realizado por el Licenciado en Medicina y Cirugía, D. José Antonio Tortosa Serrano, bajo mi dirección, y corresponde fielmente a los resultados obtenidos. Una vez redactada la presente Memoria, ha sido revisada por mí y la encuentro conforme para ser presentada y aspirar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía ante el Tribunal que en su día se designe.

Y para que conste a efectos oportunos, firmo la presente en Murcia, a veinticinco de Septiembre de mil novecientos noventa y cinco.

Fdo: Prof. Dr. D. J. Francisco Periago Jiménez.

Deseo expresar mi agradecimiento:

Al Prof. Dr. J. Francisco Periago Jiménez, Profesor Asociado de Toxicología y Legislación Sanitaria de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia, por su ayuda en la elección, planteamiento y desarrollo del tema, por tantas y tantas horas de dedicación de forma desinteresada, por su constancia, paciencia, generosidad y cariño, sin los cuales no habría sido posible la realización de esta Memoria.

Al Prof. Dr. D. Aurelio Luna Maldonado, Catedrático del Departamento de Medicina Legal y Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia, por su orientación, dirección y valiosa ayuda para la realización de la presente Memoria.

A la Dra. D^a Celia Prado Burguete, Técnico del Gabinete de Seguridad e Higiene en el Trabajo, de Murcia por su estímulo e inestimable ayuda en la puesta en marcha, desarrollo y finalización del Trabajo.

A Isidro Ibarra Berrocal, por su amistad, colaboración y apoyo prestado durante tanto tiempo, especialmente en las primeras fases de la realización de este Trabajo.

Al Gabinete Técnico de Seguridad e Higiene de Murcia, por las facilidades dadas para el desarrollo experimental de este Trabajo y especialmente, a todo el personal técnico de Higiene Industrial.

Al Dr. Félix López Rodríguez, Jefe del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca” de Murcia, por sus enseñanzas y apoyo, especialmente durante los años de formación como anestesiólogo.

Al Prof. Dr. Francisco Esquembre Martínez, Profesor Titular de Análisis Matemático de la Facultad de Matemáticas de la Universidad de Murcia, por su orientación en el estudio estadístico de los datos.

A Rafael Redondo Reyes por su paciente ayuda en el tratamiento informático del texto. A Domingo Sánchez García, informático del Hospital “Los Arcos”, por su buena disposición y colaboración en este Trabajo.

A mis compañeros y amigos del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca” de Murcia, y en especial a Joaquín Hernández Palazón, José Antonio Micol Ródenas, José Luis Sánchez Ortega y Jesús Moya Solera por su apoyo y colaboración en la realización de esta Memoria. También quisiera tener un recuerdo muy especial al que fue mi gran amigo y compañero de Residencia, Juan Ramón Ballesteros Serrano, que desgraciadamente, ya no se encuentra entre nosotros, descanse en paz.

A todo el personal que voluntariamente ha participado en este estudio, sobre todo al equipo de enfermería de los quirófanos del Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca” de Murcia, que colaboraron desinteresadamente en la obtención de las muestras.

A mis compañeros del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital “Los Arcos” que me dieron toda clase de facilidades para poder ultimar esta Memoria.

A todos mis compañeros y amigos del Hospital “Los Arcos” que me animaron en la finalización de esta Tesis.

A D^a Antonia Tovar Madrid y D^a Pilar Rueda Gallego, por su ayuda desinteresada en todo momento.

A mis padres, por su confianza en mí, por su apoyo incondicional y por todos sus sacrificios, sin los cuales habría sido imposible llegar al punto de partida.

Y por último a Inmaculada, mi mujer y compañera durante todos los años de Licenciatura y Doctorado, por su estímulo para iniciar, desarrollar y concluir este Trabajo. Por su amor, comprensión, ayuda y aliento en los momentos de desánimo y por todas aquellas cosas que, de forma altruista, ha tenido que sacrificar.

Y a todos los que en su momento han hecho posible la realización de esta Memoria.

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Antecedentes históricos de la anestesia inhalatoria.....	3
1.2. Anestésicos inhalatorios.....	11
1.2.1. Clasificación.....	11
1.2.2. Propiedades fisico-químicas.....	12
1.2.2.1. Potencia anestésica.....	13
1.2.2.2. Generalidades.....	14
1.2.3. Farmacocinética.....	22
1.2.3.1. Principios generales de su administración.....	22
1.2.3.2. Relación entre las concentraciones inspirada y alveolar del anestésico.....	24
1.2.3.2.1. Efecto de la ventilación.....	25
1.2.3.2.2. Captación del anestésico en el alveolo.....	25
1.2.3.2.3. Captación del anestésico por los tejidos.....	28
1.2.3.3. Eliminación de los anestésicos inhalatorios.....	32
1.2.4. Metabolismo.....	33
1.2.4.1. Generalidades.....	33
1.2.4.2. Metabolismo específico.....	35
1.3. Isoflurano.....	46

1.3.1. Generalidades	46
1.3.2. Propiedades fisico-químicas	46
1.3.3. Absorción y eliminación	47
1.3.4. Metabolismo	49
1.4. Exposición laboral a anestésicos inhalatorios	50
1.4.1. Antecedentes	50
1.4.1.1. Mutagenicidad	51
1.4.1.2. Carcinogenicidad	52
1.4.1.3. Teratogenicidad	55
1.4.2. Control ambiental	58
1.4.2.1. Criterios de calidad ambiental	61
1.4.3. Control biológico	63
1.4.3.1. Índices biológicos de exposición	64
1.4.3.1.1. Sangre	68
1.4.3.1.2. Orina	69
1.4.3.1.3. Aire exhalado	69
1.5. Aire exhalado	70
1.5.1. Antecedentes	70

1.5.2. Bases fisiológicas del análisis respiratorio	74
1.5.3. Normalización de las muestras de aire exhalado	81
2. OBJETIVOS.....	87
3. MATERIAL Y MÉTODO.....	91
3.1. Instrumental.....	93
3.1.1. Sistema de captación de aire exhalado	93
3.1.2. Atmósferas controladas	96
3.1.2.1. Instalación de atmósfera controlada	96
3.1.3. Sistema de desorción térmica	100
3.1.4. Cromatógrafos	102
3.1.4.1. Cromatógrafo de gases para el control de la atmósfera	102
3.1.4.2. Cromatógrafo de gases para el análisis de las muestras ambientales y de aire exhalado.....	102
3.2. Material.....	102
3.2.1. Población laboral expuesta	102
3.2.2. Muestreadores pasivos por difusión	104
3.2.3. Tubos adsorbentes para la captación de muestras de aire exhalado	104
3.2.4. Reactivos y materiales de análisis	105

3.2.4.1. Gases.....	105
3.2.4.2. Reactivos.	105
3.3. Método experimental.....	106
3.3.1. Validación de muestreadores pasivos	106
3.3.1.1. Fundamento teórico del muestreo pasivo por difusión.....	106
3.3.1.2. Preparación de la atmósfera controlada	109
3.3.1.3. Estudio de concentración-tiempo	110
3.3.1.4. Estudio de la humedad.....	112
3.3.1.5. Estudio de almacenamiento.....	113
3.3.2. Validación del sistema de captación de aire exhalado.....	114
3.3.2.1. Fundamento teórico del sistema de captación de aire exhalado	114
3.3.2.2. Preparación de la atmósfera controlada	114
3.3.2.3. Influencia de la humedad y concentración.....	115
3.3.2.4. Estudio de almacenamiento.....	117
3.3.3. Estudio experimental de eliminación.....	117
3.3.3.1. Estrategia de muestreo.....	117
3.3.3.2. Muestras de aire ambiental.....	118

3.3.3.3. Muestras de aire exhalado	118
3.3.4. Estudio experimental con trabajadores expuestos	120
3.3.4.1. Características de los puestos de trabajo	120
3.3.4.2. Características generales de los quirófanos	121
3.3.4.3. Características de la técnica anestésica	123
3.3.4.4. Circuitos anestésicos	124
3.3.4.5. Tipo de cirugía	125
3.3.4.6. Número de intervenciones quirúrgicas diarias.....	125
3.3.4.7. Estrategia de muestreo.....	126
3.3.4.8. Muestras de aire ambiental.....	126
3.3.4.9. Muestras de aire exhalado	127
3.3.5. Métodos analíticos.....	128
3.3.5.1. Calibración	128
3.3.5.2. Determinación de la eficacia de desorción	130
3.3.5.3. Muestras ambientales.....	130
3.3.5.3.1. Procedimiento de análisis	131
a) Preparación de muestras y blancos.....	131
b) Calibración	131

c) Análisis cromatográfico.....	131
I) Condiciones de desorción térmica.....	131
II) Condiciones cromatográficas	132
III) Inyección	132
3.3.5.4. Muestras de aire exhalado	132
3.3.5.4.1. Procedimiento de análisis	133
3.4. Análisis estadístico	133
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	135
4.1. Validación de muestreadores pasivos	137
4.1.1. Estudio de concentración-tiempo	137
4.1.2. Estudio de humedad.....	143
4.1.3. Estudio de almacenamiento	145
4.2. Validación del sistema de captación de aire exhalado.....	147
4.2.1. Estudio de concentración y humedad	147
4.2.2. Estudio de almacenamiento	149
4.3. Estudio experimental de eliminación.....	149
4.3.1. Muestras ambientales	149
4.3.2. Muestras de aire exhalado	150

4.4. Estudio experimental con trabajadores expuestos	156
4.4.1. Muestreo ambiental.....	156
4.4.2. Muestreo de aire exhalado	161
4.4.3. Estudio de correlación de las principales variables.....	165
4.4.4. Análisis de componentes principales	172
4.4.5. Análisis de varianza	178
4.4.5.1. Concentración de isoflurano en aire ambiental.....	178
4.4.5.1.1. Profesión	179
4.4.5.1.2. Tamaño del quirófano	184
4.4.5.1.3. Número de intervenciones.....	186
4.4.5.1.4. Tipo de cirugía	188
4.4.5.1.5. Dosis de isoflurano	191
4.4.5.2. Concentración de isoflurano en aire exhalado.....	194
4.4.5.2.1. Sexo	194
4.4.5.2.2. Tamaño del quirófano	195
4.4.5.2.3. Número de intervenciones.....	198
4.4.5.2.4. Tiempo de exposición.....	200
4.4.6. Índice biológico	203

5. CONCLUSIONES	207
6. BIBLIOGRAFÍA	211

1.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA ANESTESIA INHALATORIA

Los procedimientos quirúrgicos no eran comunes antes de 1846. El conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y de la base racional de su tratamiento quirúrgico era rudimentario. La falta de anestesia satisfactoria, entre otros factores, era un gran obstáculo, por lo que pocas operaciones se intentaban y la mortalidad era frecuente.

Existían algunos medios para tratar de aliviar el dolor quirúrgico. Así, durante años, en la Edad Media se utilizaron los vapores de diversas plantas con fines anestésicos: mandrágora, beleño, estramonio, cicuta, cáñamo de la India y adormidera (Killian, 1981). Hipócrates y Galeno ya usaban esponjas de mar impregnadas con una solución de opio, beleño y mandrágora, llamándolas *esponjas somníferas*; éstas se utilizaron durante casi 300 años, para producir anestesia por inhalación, cayendo en desuso a mediados del siglo XVI.

Alrededor de 1540, Paracelso (1493-1541), médico y alquimista suizo, empleó lo que entonces se conocía como *vitriolo dulce*, comprobando que si este aceite se añadía a la comida de las aves, los animales caían dormidos durante algún tiempo, despertándose más tarde sin sufrir daño alguno. Paracelso utilizó una fórmula ya empleada por Valerius Cordus (1515-1544), que a su vez fue utilizada por Frobenius en 1730, y a la que denominó *Aeter*. Este compuesto era el *éter dietílico (éter)*, que más tarde inhalarían la mayoría de los pacientes quirúrgicos durante un período de más de 100 años. A la vista del efecto de este vitriolo, Paracelso pensó que su uso podía ser recomendable en las enfermedades dolorosas y que paliaría sus desagradables complicaciones (Franco, 1974; Killian, 1981; Kitz y Vandam, 1993).

A partir del siglo XVIII los adelantos en fisiología, química y física y la aparición del método científico, permitieron el conocimiento de nuevas sustancias y materiales. Al terminar este siglo, el trabajo de muchos investigadores se orientó al estudio de la química de los gases. Así, Thomas Beddoes (1760-1808), inició en

Bristol el estudio de la acción de los gases en el hombre, publicando en 1796 un informe sobre un sueño producido por el éter.

En 1798, Humphrey Davy (1778-1829), se encargó del Thomas Beddoes's Pneumatic Institute de Clifton, Bristol, con instrucciones de experimentar la acción del dióxido de carbono y el óxido nitroso en seres humanos.

El *óxido nitroso* fue sintetizado por Priestley en 1772, pero no fue hasta 1799, cuando Davy determinó su composición y propiedades. Comprobó pronto sus efectos principales, en especial la embriaguez eufórica y el alivio concomitante del dolor que producía al ser inhalado. Esta propiedad hilarante del óxido nitroso motivó que se le llamase *gas de la risa* o *gas hilarante*.

En 1818, Michael Faraday publicó un trabajo sobre el *éter dietílico*, donde comprobó que la inhalación de éter mezclada con aire, producía efectos similares a los del óxido nitroso. Pero estas drogas no se usaron en el hombre hasta mediados del siglo pasado, a excepción de inhalaciones en exhibiciones de circos o ferias, o para producir sensaciones en las *orgías de éter*.

Henry H. Hickman (1800-1830) continuó las investigaciones de Davy y en 1824 anestesió con éxito animales colocados en campanas llenas de una mezcla de óxido nitroso y oxígeno. No obstante, Hickman tuvo muchos opositores cuando trató de administrar los gases a seres humanos y sus experiencias no despertaron interés.

Los anestésicos inhalatorios fueron los que marcaron el inicio de la anestesia moderna en la década de 1840-1850.

La primera anestesia administrada data del mes de enero de 1842, cuando el químico W. E. Clarke (1818-1878) administró éter en Rochester a una joven para extraerle un diente (Killian, 1981; Franco, 1974). En marzo de ese mismo año, Crawford W. Long (1815-1878) administró éter a un paciente para extirparle unos tumores en el cuello. Long, al igual que sus predecesores, no comunicó su descubrimiento y la gloria no fue para ellos.

Pero la verdadera introducción del éter dietílico y del óxido nitroso en la práctica clínica, se debió a los odontólogos. Horace Wells, dentista de Hartford (Connecticut), tras asistir a una demostración de los efectos hilarantes de la inhalación de óxido nitroso realizada, en esta localidad, por el químico, Gardner Q. Colton (1814-1898), el 10 de diciembre de 1844, observó como una persona, Samuel Colley, bajo la influencia del óxido nitroso, no sintió dolor después de haberse golpeado su pierna hasta hacerla sangrar. Al día siguiente, Wells, mientras respiraba óxido nitroso, se hizo extraer sin dolor uno de sus dientes por un colega, John M. Riggs. Wells aprendió de Colton el método de elaborar el óxido nitroso y lo usó en su práctica dental en 15 pacientes. Más tarde, en enero de 1845, Wells trató de demostrar su descubrimiento en el Massachusetts General Hospital de Boston, lamentablemente el paciente gritó durante la extracción del diente y la demostración se consideró como un fracaso. Sin duda, el tiempo de inducción fue demasiado corto y el recipiente del gas muy pequeño para proporcionar un plano anestésico suficiente para la cirugía (Kitz y Vandam, 1993; Killian, 1981).

Williams T.G. Morton (1819-1868), dentista de Boston y probable testigo de esta frustrada demostración, experimentó otros fármacos, hasta que empleó el éter por consejo del químico Charles T. Jackson (1805-1880). Morton experimentó en animales el efecto de la administración de vapores de éter por inhalación e impresionado por los resultados, pronto realizó pruebas para extracciones dentarias, en personas, consiguiendo intervenciones indoloras. Por último, solicitó permiso para demostrar públicamente el uso del éter como anestésico quirúrgico.

El viernes 16 de octubre de 1846, en la sala operatoria *bóveda de éter* del Massachusetts General Hospital, se extirpó tras la inhalación de éter durante unos minutos, una malformación venosa congénita del triángulo cervical izquierdo. Durante el tiempo que duró la intervención el paciente, Gilbert Abbott, permaneció dormido y sin presentar signos de dolor. Al terminar la operación el cirujano, Dr. J. C. Warren (1778-1856), exclamó la famosa frase: *Señores, esto no es un engaño*. El Dr. Bigelow (1818-1890), que presenció la demostración, dijo: *Hoy he visto algo que dará la vuelta al mundo* (Franco, 1974; Killian, 1981; Kitz y Vandam, 1993).

En el Massachusetts General Hospital este incidente se ha registrado como la primera demostración pública de anestesia quirúrgica, más que como su descubrimiento.

James Y. Simpson (1811-1870), obstetra escocés, con las bases de la demostración de Morton, introdujo el empleo de la anestesia con éter en la obstetricia para aliviar el dolor del parto. No estando satisfecho con los efectos secundarios del éter, continuó investigando otros fármacos, que aportasen nuevas posibilidades anestésicas.

En 1847, Davis Waldie (1813-1889), sugirió el empleo de *cloroformo* como anestésico, que había sido descubierto independientemente por Eugène Soubeiran (1793-1858) en Francia, Justus von Liebig (1803-1873) en Alemania y Samuel Guthrie (1782-1848) en Estados Unidos, en 1831. Alexandre Dumas, en 1835, obtiene la fórmula química y describe sus propiedades químicas y físicas. En 1847, Flourens demostró que tenía propiedades anestésicas en animales. Ese mismo año Simpson, siguiendo las sugerencias de Waldie, realizó experiencias consigo mismo y con sus ayudantes, administrándolo posteriormente con gran éxito a sus pacientes. Si bien Simpson fue el primer obstetra en emplear el éter, manifestó que el cloroformo tenía, con respecto al éter, las ventajas siguientes: acción más rápida, completa y persistente; requiere menor cantidad; es placentero y más barato (Atkinson y cols., 1981).

Poco después de su introducción en la práctica clínica, a pesar de sus aparentes peligros, el cloroformo sustituyó al éter en cuanto a popularidad, gracias a que resultaba mucho más fácil de inhalar para los enfermos conscientes.

Los conocimientos y la aceptación general de la anestesia experimentaron un gran impulso gracias al trabajo de John Snow (1813-1858), primer médico que se especializó en anestesia, que decidió empezar la práctica clínica de la anestesia e investigar su método, superando el pesimismo inicial de muchos cirujanos. En 1847, inventó un equipo de inhalación que permitía la administración adecuada de éter. Comprendió la necesidad de medir la cantidad de agente administrado, la importancia de la falta de oxígeno y el problema del anhídrido carbónico.

Desde la primitiva demostración de Morton, se desarrollaron diversos aparatos para la administración más segura de la anestesia por éter, si bien prácticamente cada cirujano diseñó su propio aparato, primero como inhaladores del vapor de éter (Franco y cols., 1978; Masson, 1989), y posteriormente como auténticos vaporizadores (fundamentalmente para cloroformo), a partir de los trabajos de Levy y, sobre todo, de Nathaniel H. Alcock, a principios del siglo XX (Zuck, 1988).

Joseph T. Clover (1825-1882), tras la muerte de Snow, se convirtió en el principal investigador científico de la anestesia y en el primer anestesista práctico de Gran Bretaña. En 1862 desarrolló un inhalador para cloroformo que permitía manejar mezclas porcentuales de cloroformo y aire, para que fuesen administradas con seguridad. Conociendo los riesgos del cloroformo, intentó convertir la administración de éter en algo más simple y fácil. Lo logró induciendo la anestesia con una mezcla de óxido nitroso y éter. En 1864 fue adoptado este procedimiento por el Committee of Royal Medical and Chirurgical Society, que más tarde aconsejó el uso de esta mezcla en virtud del peligro que entrañaba emplear sólo cloroformo.

El óxido nitroso había dejado de utilizarse después del aparente fracaso de Boston en 1845, siendo Colton el que reintrodujo su uso en la práctica odontológica y quirúrgica norteamericana en 1863, en New Haven, Connecticut; abriendo ese mismo año una clínica en Nueva York destinada exclusivamente a extracciones dentarias con este gas.

Para permitir la administración ininterrumpida de óxido nitroso, Edmund W. Andrews (1824-1904), en 1868 empleó por primera vez oxígeno con óxido nitroso. También describió la técnica adecuada para administrar de forma prolongada óxido nitroso, denominándola *narcosis a intervalos*. A partir de este momento no se temió por la asfixia del paciente puesto que se le administraba de forma conjunta oxígeno y óxido nitroso. Este método fue aceptado rápidamente en Norteamérica, ya que parecía ser menos peligroso que el uso de éter o cloroformo.

La utilización del óxido nitroso junto con el oxígeno se extendió considerablemente, gracias al desarrollo de aparatos prácticos para su

administración, el primero de los cuales fue el aparato de Hewitt (1857-1916), en 1887 (Armstrong, 1974).

En 1894, el sueco Carlson, produjo la inconsciencia en un paciente al rociarle la encía para una extracción dentaria con *cloruro de etilo*, sustancia sintetizada por Basil Valentine, durante la primera parte del siglo XVII. Flourens, en 1847 y Heyfelder en 1848, descubrieron sus propiedades como anestésico general, pero sólo se utilizó para la analgesia por refrigeración local hasta el hallazgo de Carlson (Atkinson y cols., 1981).

En 1779 Johanes Ingenhousz descubrió el *etileno*, quizá pudo haberlo sintetizado antes Becher en el siglo XVII, pero el primero en advertir sus propiedades anestésicas fue Herman en 1864. En 1923 W. E. Brown publicó algunas observaciones sobre las propiedades anestésicas de este gas en los animales. Ese mismo año A. B. Luckhardt y J. B. Carter, dieron a conocer los resultados que obtuvieron empleando este agente en el hombre (Atkinson y cols., 1981).

El *ciclopropano* o *trimetileno* fue sintetizado por el químico August von Freund (1835-1892) en el año 1882. Casi 50 años más tarde, en 1929, V. E. Henderson y G. H. W. Lucas, descubrieron accidentalmente las propiedades anestésicas del ciclopropano, cuando estaban analizando las impurezas de su isómero, el propileno. Después de amplias pruebas en la Universidad de Wisconsin, Waters y colaboradores en 1933 introdujeron este gas en la anestesia clínica (Churchill-Davidson, 1983a) y durante los 30 años siguientes fue quizás el anestésico general más usado. Sin embargo, debido al riesgo de explosión en el quirófano aumentó la necesidad de seguir investigando para encontrar un anestésico seguro y no inflamable.

El *éter vinílico*, conocido también como *óxido divinílico*, fue sintetizado originariamente por F. W. Semmler (1865-1931) en Alemania en 1887; sus propiedades anestésicas fueron descritas por Leake y Chen en Estados Unidos, en 1930, cuyos trabajos tenían por objeto combinar las ventajas del éter etílico con las

del etileno. Se usó por primera vez en clínica en 1933, por S. Gelfen e I.R. Bell (Atkinson y cols., 1981).

E. Fisher (1852-1919) describió las propiedades del *tricloroetileno* en 1864, se utilizó por primera vez como anestésico en animales por Lehmann, en 1911, en la Universidad de Würzburg. Este compuesto, al ser un potente disolvente de las grasas, se utilizó en la industria para eliminar la grasa de los instrumentos y maquinaria de metal; sin embargo, se observaron signos tóxicos en algunos de los obreros. En 1915 Plessner describió el síndrome de la intoxicación aguda por tricloroetileno, siendo una de sus principales características la parálisis sensitiva de V par craneal. Casi con toda certeza dichos signos pudieron ser ocasionados por impurezas del tricloroetileno (Atkinson y cols., 1981).

En 1934 Dennis Jackson, de la Universidad de Cincinnati, volvió a describir las propiedades anestésicas del tricloroetileno y un año después, en la misma Universidad Striker publicó el primer informe sobre la administración de tricloroetileno como anestésico en seres humanos. Años más tarde, 1941, Langton Hewer y Hadfield lo popularizaron en el Reino Unido (Vickers y cols., 1981).

A partir del año 1950, aparece una nueva generación de anestésicos inhalatorios que incluyen átomos de flúor en su estructura, lo que les confiere una mayor estabilidad.

El *fluroxeno* o *trifluoroetilviniléter* fue sintetizado en 1951 por Shukys, publicándose dos años después un trabajo realizado por Krantz donde se comunicaba las propiedades anestésicas de este compuesto. Fue el primer anestésico que incluye en su composición átomos de flúor (Atkinson y cols., 1981).

Los esfuerzos de los investigadores de la British Research Council y de la Imperial Chemical Industries fueron recompensados con el descubrimiento del *halotano* por C. W. Suckling en 1951, estudiado farmacológicamente, en años posteriores (1956), por J. Raventós. Fue introducido en la anestesia clínica en 1956, por Johnstone, Bryce-Smith y O'Brien, revolucionando la anestesia inhalatoria (Atkinson y cols., 1981). Casi todos los agentes más recientes, que son

hidrocarburos y éteres halogenados, tienen por modelo el halotano. Después de más de 30 años, el halotano ha permitido la realización de millones de anestias, y sigue siendo todavía el más utilizado en muchos países.

El *metoxiflurano*, introducido en la clínica por Van Poznak y Artusio en 1960, junto con el fluroxeno tuvieron una breve aparición y comercialización, el primero debido a su toxicidad renal y el segundo debido a su inestabilidad y toxicidad hepática (Scherpereel, 1988).

En 1963 Roos Terrell sintetizó el enflurano, y fueron Virtue, en 1966, y Dobkin, en 1968, quienes lo introdujeron en la anestesia clínica. Inicialmente, este compuesto se utilizó como sustituto del halotano para evitar su administración repetida.

El *isoflurano*, isómero del enflurano, fue sintetizado por Terrell en 1965, después de numerosas dificultades técnicas en su síntesis y purificación; sin embargo, no se pudo disponer de él en la práctica clínica hasta 1975 (Eger, 1981a).

El enflurano y el isoflurano fueron sólo dos compuestos de una serie de más de 700 compuestos investigados por R. Terrell (Vitcha, 1971). El compuesto número 653 fue un derivado del isoflurano denominado *desflurano*, su uso para la clínica fue aprobado en USA en 1992 y en Europa en 1993.

En 1971 un grupo de investigadores de los Laboratorios Travenol sintetizaron un nuevo compuesto anestésico al que denominaron *sevoflurano*. En 1975, se publicaron los primeros resultados de un estudio realizado en animales de experimentación (Wallin y cols., 1975). Este nuevo compuesto ha sido recientemente introducido en la práctica clínica en Japón. En España actualmente se encuentra en fase de ensayos clínicos (fase III).

1.2. ANESTÉSICOS INHALATORIOS

Los anestésicos inhalatorios, óxido nitroso junto con los compuestos halogenados (halotano e isoflurano), son posiblemente los anestésicos generales

más utilizados actualmente en la práctica clínica habitual en todo el mundo (Álvarez y cols., 1995). Recientemente, han sido introducidos en la clínica los dos últimos agentes halogenados sintetizados: el sevoflurano (Japón) y el desflurano (USA, Inglaterra y Francia), que parecen ofrecer ventajas sobre los anteriores. El resto de los anestésicos están en desuso en los países donde se practica una anestesia moderna. A continuación se expone una clasificación de los anestésicos inhalatorios, cuyas propiedades más significativas se comentarán posteriormente.

1.2.1. CLASIFICACIÓN

Los anestésicos inhalatorios podemos clasificarlos en dos grupos:

A. LÍQUIDOS VOLÁTILES:

I. Éteres.

a) Simples:

1. Éter dietílico.

b) Halogenados:

- | | |
|------------------|----------------|
| 1. Metoxiflurano | 4. Isoflurano |
| 2. Fluroxeno | 5. Sevoflurano |
| 3. Enflurano | 6. Desflurano |

II. Hidrocarburos halogenados.

1. Cloroformo
2. Cloruro de etilo
3. Tricloroetileno
4. Halotano

B. GASES:

1. Óxido nitroso
2. Ciclopropano
3. Etileno

1.2.2. PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

La estructura química, peso molecular y características fisicoquímicas de los agentes inhalatorios capaces de producir anestesia son muy variadas de unos a otros. Sus propiedades fisicoquímicas determinan su potencia, absorción, distribución e eliminación. La diversidad estructural de estos compuestos sugiere que no interactúan directamente con un único receptor específico. Sin embargo, la correlación entre la potencia de los anestésicos y sus propiedades fisicoquímicas, (existe una relación directa entre la potencia anestésica y su solubilidad en lípidos), indica que existe un mecanismo de acción general común de estos fármacos. Estos hechos apuntan a que el efecto anestésico no está relacionado con una cierta estructura o grupo químico determinado, y a que los anestésicos actúan en un medio hidrofóbico (Puig, 1991).

1.2.2.1. POTENCIA ANESTÉSICA

El efecto anestésico o potencia de los anestésicos inhalatorios puede compararse gracias al concepto de Concentración Alveolar Mínima (CAM), que se define como la concentración mínima de ese anestésico en el alveolo necesaria, a una atmósfera, para suprimir la respuesta motora a un estímulo doloroso estandarizado, (incisión cutánea), en el 50 % de la población estudiada (Saidman y Eger, 1964).

La ventaja de medir la concentración alveolar consiste en que, tras un breve período para alcanzar el equilibrio, esta concentración representa directamente la presión parcial del anestésico en el cerebro, que es independiente de la captación y la distribución del fármaco en otros tejidos (Koblin, 1993).

En la práctica clínica, la CAM se relaciona bien con la concentración del anestésico en el aire inspirado, una vez alcanzado el equilibrio entre la presión en el aire alveolar y la presión en la sangre del paciente. Para calcular el valor de la CAM, la anestesia se induce con el anestésico a estudiar en O₂ puro, sin premedicar ni utilizar otros agentes anestésicos. El objetivo de la anestesia, sin embargo, es que no se mueva ningún paciente, y además que no sufra los efectos potencialmente nocivos de reflejos autonómicos desencadenados durante el acto quirúrgico. Por ello, la dosis clínica de un anestésico inhalatorio (dosis para abolir la respuesta al estímulo en el 100 % de la población) se sitúa en 1.2-1.3 veces el valor de la CAM.

Los valores de la CAM representan presiones parciales alveolares de anestésico y se define en términos de porcentajes de una atmósfera.

La CAM varía para cada anestésico inhalatorio según las condiciones de administración y según diferentes parámetros clínicos. Así, cuando la mezcla inspiratoria se efectúa en O₂ al 100 %, la CAM es mayor que cuando la mezcla inspiratoria contiene N₂O al 70 %. Otros factores que pueden influir en la CAM son: la edad, alcohol, opiáceos, anestésicos locales, temperatura, embarazo, etc.

1.2.2.2. GENERALIDADES

A. ANESTÉSICOS LÍQUIDOS VOLÁTILES

Los anestésicos volátiles presentan tres características comunes:

- son líquidos a temperatura ambiente,
- presentan elevada potencia anestésica,
- su solubilidad en sangre, agua y grasas es mayor que la de los gases anestésicos.

I. Éteres

Desde la introducción del éter dietílico como anestésico, en 1846, se han sintetizado muchos éteres con propiedades anestésicas, a pesar de que pocos poseen utilidad clínica, tales como, éter divinílico, el éter metil n-propílico y el éter etilvinílico. En la década de los años 50, apareció una nueva generación de anestésicos inhalatorios, éteres halogenados, que presentan una mayor estabilidad.

a) Simples:

1. Éter (*dietil éter; CH₃-CH₂-O-CH₂-CH₃*)

El éter fue el primer anestésico que se utilizó con éxito en una intervención quirúrgica. Es un líquido incoloro y muy volátil. Tiene un olor característico no desagradable, sabor dulzón ardiente y es irritante de las mucosas. Es explosivo e inflamable a concentraciones entre 1.9-48 % con el aire, entre 2-82 % con el oxígeno y entre 1.5-24 % con el óxido nitroso. Se descompone con el aire, la luz y el calor; esta descomposición puede retardarse en presencia de cobre o hidroquinona (Price, 1975; Vickers y cols., 1981; Churchill-Davidson, 1983b).

b) Halogenados:

1. Metoxiflurano (*2,2-dicloro-1,1-difluoroetil-metil éter; CCl₂H-CF₂-O-CH₃*)

Es un líquido incoloro con característico olor afrutado. A diferencia del anterior no irrita la mucosa del árbol respiratorio y tampoco es explosivo ni inflamable en condiciones normales de trabajo, aunque si las concentraciones en aire superan el 4 % pueden entrar en ignición si la temperatura es superior a 75 °C. Necesita al hidroxitolueno como conservante para retardar su descomposición. Es estable en presencia de oxígeno, aire, luz, humedad y cal sodada, es decir, puede ser utilizado en sistemas con circuitos cerrados que utilizan filtros con cal sodada para eliminar el dióxido de carbono y recircular el aire. Es extremadamente soluble en caucho. Posee una característica física muy poco corriente: su gran solubilidad en lípidos (coeficiente de partición aceite/gas: 970), lo que le confiere una gran potencia anestésica (Vickers y cols., 1981; Atkinson y cols., 1981).

2. Fluroxeno (*2,2,2-trifluoroetil vinil éter; CF₃-CH₂-O-CH=CH₂*)

Es un líquido incoloro con olor agradable, no irritante de las mucosas del tracto respiratorio. Es inflamable y explosivo, siendo los límites inferiores de inflamabilidad de 3 % en aire y 4.5 % en oxígeno. Necesita la N-fenil- α -naftilamina como conservante para retardar su degradación (Vickers y cols., 1981; Atkinson y cols., 1981).

3. Enflurano (*2-cloro-1,1,2,-trifluoroetil difluorometil éter; CHClF-CF₂-O-CF₂H*)

Es un líquido transparente, incoloro, con olor dulzón. No es ni inflamable ni explosivo a ninguna concentración en aire ni oxígeno, y es estable con cal sodada. No es irritante de las vías respiratorias. (Vickers y cols., 1981).

4. Isoflurano (*1-cloro-2,2,2 trifluoroetil difluorometil éter; CF₃-CClH-O-CF₂H*)

Es un líquido transparente. No es inflamable en aire, óxido nitroso y oxígeno. Es un compuesto muy estable y no se descompone en presencia de cal sodada caliente o de una luz fuerte. No precisa conservantes. Se evapora fácilmente a temperatura ambiente (Vitcha, 1971; Eger, 1981a; Eger, 1981b; Moral y cols., 1987; Scherpereel, 1988).

5. Sevoflurano (*fluorometil-1,1,1,3,3,3 hexafluoro 2-propil éter; [CF₃]₂-CH-O-CFH₂*)

Es muy inestable. No es ni explosivo ni inflamable a las concentraciones de uso clínico. Es poco oloroso y poco irritante de las vías aéreas, siendo considerado por algunos autores como el menos irritante de las mismas (Doi e Ikeda, 1992). En presencia de cal sodada sufre una importante degradación, dando origen a gran número de metabolitos tóxicos (Álvarez y cols., 1995).

6. Desflurano (*1-fluor-2,2,2 trifluoroetil difluorometil éter; CF₃-CFH-O-CF₂H*)

La molécula de desflurano es muy estable, es resistente a la degradación por la cal sodada y a la metabolización por los enzimas hepáticos. Su estructura es similar a la de isoflurano y posee un olor picante, siendo irritante de mucosas respiratorias a concentraciones superiores al 6-7 % (Álvarez y cols., 1995).

En la tablas 1.1 y 1.2 se incluyen las propiedades fisico-químicas más importantes de los anestésicos inhalatorios volátiles tipo éter, así como sus valores de CAM.

II. Hidrocarburos halogenados

El descubrimiento de las propiedades anestésicas del cloroformo fue seguido de la producción de muchos hidrocarburos halogenados con propiedades anestésicas. Actualmente el halotano es el más importante estando prácticamente en desuso los demás.

La sustitución de átomos de halógeno por átomos hidrogeno de los grupos alquilo de los hidrocarburos lleva a la producción de compuestos con actividad narcótica aumentada, si bien también se acompaña con un incremento de los efectos colaterales, especialmente arritmias cardiacas y hepatotoxicidad (Vickers y cols., 1981).

1. Cloroformo (*Triclorometano*; $CHCl_3$)

Es un líquido incoloro, de olor agradable y volátil. No es inflamable ni explosivo, pero cuando se calienta con aire en presencia de cauterio o de una llama abierta forma fosgeno. La exposición prolongada a la luz o al calor descompone el cloroformo por lo que se debe almacenar en frascos oscuros para prevenir la descomposición por acción de la luz y en lugares fríos. El líquido, aunque no el vapor, es irritante de piel y mucosas. Aunque suele descomponerse por los álcalis, el cloroformo puede ser usado con cal sodada. Es un anestésico potente, pero a principios de este siglo fue sustituido paulatinamente por el éter sobre todo debido a sus efectos hepatotóxicos (Vickers y cols., 1981; Atkinson y cols., 1981).

Tabla 1.1. Anestésicos inhalatorios volátiles tipo éter: propiedades fisico-químicas.

	Éter	Metoxiflurano	Fluroxeno	Enflurano
CAM con O ₂ (%)	1.92	0.16	3.40	1.68
Peso molecular	74.10	165.00	126.04	184.50
Punto de ebullición (°C a 760 mm Hg)	34.60	104.70	43.20	56.50
Presión de vapor (mm Hg a 20 °C)	442.00	22.50	286.00	175.00
Densidad (g/ml a 20 °C)	0.72	1.43	1.13	1.52
Coeficiente de partición (a 37 °C):				
Sangre/gas	12.10	15.00	1.37	1.80
Aceite/gas	65.00	970.00	47.70	98.50

Tabla 1.2. Anestésicos inhalatorios volátiles tipo éter: propiedades fisico-químicas (Continuación).

	Isoflurano	Sevoflurano	Desflurano
CAM con O ₂ (%)	1.15	2.05	6.00
Peso molecular	184.50	200.00	168.00
Punto de ebullición (°C a 760 mm Hg)	48.51	58.50	23.50
Presión de vapor (mm Hg a 20 °C)	239.50	160.34	665.50
Densidad (g/ml a 20 °C)	1.50	-	-
Coeficiente de partición (a 37 °C):			
Sangre/gas	1.40	0.69	0.42
Aceite/gas	99.00	47.00	19.00

2. Cloruro de etilo (CH_3-CH_2Cl)

Es un líquido claro, de olor etéreo, no irritante de la mucosa respiratoria. Es explosivo cuando se mezcla con el aire a concentraciones entre 3.8-15.4 %, con oxígeno a concentraciones entre 4-67 % y con el óxido nitroso a concentraciones entre 2-33 %. Es un anestésico muy potente. (Churchill-Davidson, 1983a). Se elimina sin metabolizar por los pulmones (Atkinson y cols., 1981).

3. Tricloroetileno ($HC_1C=CCl_2$)

Es un líquido pesado e incoloro, poco volátil y con olor similar al del cloroformo. Al igual que éste no es inflamable, ni explosivo en condiciones clínicas. No es irritante de las mucosas respiratorias. Se descompone en fosgeno y ácido clorhídrico por la acción de la luz intensa o por el contacto con las superficies calientes, por tanto, debe conservarse en recipientes de metal. Reacciona con la cal sodada produciendo sustancias tóxicas como fosgeno (irritante de la vía respiratoria), ácido clorhídrico y dicloroacetileno, éste último puede presentar riesgo de explosividad y además es neurotóxico para los pares craneales V y VII. Se le adiciona timol al 1:10.000 como estabilizante. El coeficiente de partición aceite/gas es muy elevado (960) lo que le confiere una gran potencia anestésica (Churchill-Davidson, 1983a).

4. Halotano (*2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano*; $CF_3-CClBrH$)

Es un líquido incoloro con un olor agradable a disolvente orgánico que a veces recuerda el cloroformo, no irritante de mucosas. No es inflamable ni explosivo mezclado con el oxígeno. Se descompone algo en presencia de la luz, pero se hace más estable en presencia del timol al 0.01 %. No reacciona con la cal sodada (Atkinson y cols., 1981).

Desde la introducción del halotano en la práctica clínica, han aparecido en la literatura médica numerosos informes afirmando una relación causal entre la administración de este agente y la aparición de ictericia, insuficiencia hepática o muerte postoperatoria, sin embargo este hecho no está suficientemente confirmado.

Parece ser que en algunos individuos, la exposición a halotano puede crear una sensibilización de tal forma que, una posterior anestesia con este compuesto podría producir una ictericia grave e incluso fatal (Belfrage y cols., 1966; Klatskin y Kimberg, 1969).

En la tabla 1.3 se incluyen las propiedades fisico-químicas más importantes de los anestésicos inhalatorios pertenecientes al grupo de los hidrocarburos halogenados, así como sus valores de CAM.

Tabla 1.3. Anestésicos inhalatorios volátiles tipo hidrocarburos halogenados: propiedades fisico-químicas.

	Cloroformo	Cloruro de etilo	Tricloroetileno	Halotano
CAM con O ₂ (%)	1.00	-	0.17	0.73
Peso molecular	119.40	64.52	131.40	197.40
Punto de ebullición (°C a 760 mm Hg)	61.30	12.20	87.00	52.20
Presión de vapor (mm Hg a 20 °C)	160.00	988.00	58.00	241.00
Densidad (g/ml a 20 °C)	1.49	0.92	1.46	1.86
Coeficiente de partición (a 37 °C):				
Sangre/gas	8.40	3.00	9.15	2.40
Aceite/gas	256.00	-	960.00	224.00

B. GASES ANESTÉSICOS

El gas anestésico más utilizado actualmente en todo el mundo es el óxido nitroso, aunque el ciclopropano, el etileno y el acetileno se han utilizado en el pasado. El xenón tiene propiedades anestésicas muy similares a las de óxido nitroso, pero su elevado costo ha impedido su uso clínico.

Tienen en común una solubilidad sanguínea muy baja, por lo que la inducción anestésica con estos agentes será más rápida que con la mayoría de los líquidos volátiles. Otra propiedad en común es la de ser resistentes a las transformaciones metabólicas dentro del organismo (Vickers y cols., 1981; Churchill-Davidson, 1983a).

1. Etileno ($CH_2=CH_2$)

Es un gas incoloro, de sabor desagradable y olor aliáceo. Es explosivo e inflamable cuando se mezcla con oxígeno a concentraciones entre 3-80 %, y con aire entre 3.1-32 %, aunque por sí solo no es explosivo ni favorece la combustión. No irrita la mucosa respiratoria. La cal sodada no lo altera pero se difunde a través del caucho (Churchill-Davidson, 1983a, Churchill-Davidson, 1983b).

2. Ciclopropano (C_3H_6)

Es el compuesto cíclico más simple que produce anestesia. Es un gas incoloro con un olor característico agradable, parecido al éter de petróleo y tiene un sabor acre. Es irritante de las vías respiratorias cuando se inhala a concentraciones superiores al 40 %. Es muy inflamable y forma mezclas explosivas con el aire a concentraciones entre 2.4-10.4 %, con oxígeno entre 2.5-60 % y entre 3-30 % con óxido nitroso. No se altera o descompone por la acción de los álcalis, por lo que no experimenta ningún cambio en presencia del cal sodada (Churchill-Davidson, 1983b).

3. Óxido nitroso (N_2O)

Es el único gas inorgánico práctico en la anestesia, aunque es poco potente (Churchill-Davidson, 1983a). Es incoloro, de olor débil y agradable y de sabor dulzón. No es irritante de las mucosas respiratorias. Es estable en presencia de cal sodada. No es inflamable, pero ayuda a la combustión, cuando se encuentra en concentración adecuada con un anestésico inflamable.

En la tabla 1.4 se incluyen las propiedades físico-químicas más importantes de los anestésicos inhalatorios gaseosos, así como sus valores de CAM.

Tabla 1.4. Anestésicos gaseosos inhalatorios propiedades fisico-químicas.

	Etileno	Ciclopropano	Óxido nitroso
CAM con O ₂ (%)	67.00	9.20	104.00
Peso molecular	28.30	42.08	44.01
Punto de ebullición (°C a 760 mm Hg)	- 102.40	- 32.90	- 88.51
Presión de vapor (mm Hg a 20 °C)	-	4 800.00	39 000.00
Densidad (g/ml a 20 °C)	0.97	1.45	1.53
Coeficiente de partición (a 37 °C):			
Sangre/gas	0.41	0.46	0.47
Aceite/gas	1.28	11.80	1.40

1.2.3. FARMACOCINÉTICA DE LOS ANESTÉSICOS INHALATORIOS

La farmacocinética es el estudio cuantitativo de la absorción o captación, la distribución, el metabolismo y la eliminación de los fármacos y la duración de estos efectos. En el caso de los anestésicos, estos mecanismos se han estudiado en profundidad para conocer con detalle, tanto su distribución como su eliminación (Schwinn y cols., 1993).

1.2.3.1. PRINCIPIOS GENERALES DE SU ADMINISTRACIÓN

El intercambio fisiológico de moléculas gaseosas se realiza en los pulmones, siendo éstos la vía de entrada más adecuada de los anestésicos inhalatorios. Tanto los gases como los vapores anestésicos son utilizados como agentes anestésicos gaseosos, ingresando en el torrente circulatorio a través de los pulmones, a los que llegan por medio de sistemas y circuitos adecuados. El mecanismo de absorción se realiza mediante difusión pasiva gobernado por un gradiente de concentración o presión parcial, siguiendo las leyes generales de los gases. A partir de este

momento, no estableceremos diferencia entre gases y vapores, cuya farmacocinética es común (Chuliá, 1988).

La anestesia general se obtiene haciendo respirar una mezcla de gases anestésicos y es necesario, para que se produzca, obtener en el cerebro una concentración adecuada del anestésico (Churchill-Davidson HC, 1983c; Chuliá, 1988; Eger, 1993a). La concentración del anestésico en el vaporizador es mucho mayor de la que se necesita para producir anestesia. La presión parcial del anestésico disminuye progresivamente en su recorrido desde el respirador hasta el paciente, como consecuencia de la dilución con el oxígeno u otros gases o vapores antes de llegar al paciente. Cuando alcanza a los pulmones se vuelve a diluir con el gas allí existente y, finalmente, la presión parcial del anestésico también disminuye al pasar de los pulmones a la sangre y de la sangre al cerebro o a otros tejidos del organismo. Por consiguiente, el conocimiento de los factores que controlan la relación entre las concentraciones administrada y la cerebral (cardíaca o muscular) es esencial para el ejercicio correcto de la anestesia. Estos factores constituyen la bases de la captación y distribución del anestésico.

Podemos diferenciar tres fases en el transcurso de una anestesia inhalatoria (Chuliá, 1988).

La fase inicial, de *inducción anestésica*, se caracteriza por la transferencia del anestésico inspirado (a una cierta presión parcial en la mezcla) a los tejidos (donde la presión parcial del anestésico es nula). Esta fase termina cuando se equilibran las presiones parciales en todos los tejidos con la sangre y el anestésico inspirado. Es un proceso rápido, lo que se debe esencialmente a dos razones: 1) los anestésicos inhalatorios difunden rápidamente a través de las membranas alveolo-capilar y hematoencefálica, y 2) el flujo sanguíneo cerebral representa una fracción importante del gasto cardiaco, permaneciendo estable ante variaciones globales periféricas.

La segunda fase, de *mantenimiento anestésico*, no representa recambio neto de anestésico, por ser nulo el gradiente de su presión parcial en los diversos compartimentos. Esto no es totalmente cierto en la práctica, ya que siempre existe

captación de anestésico por los tejidos, en especial el tejido graso por su peor irrigación, así como un cierto grado de aclaramiento interno, debido a metabolismo y eliminación por otras vías.

La tercera fase, de *educción anestésica*, se caracteriza por la inversión del gradiente al retirar el anestésico inspirado. Su presión parcial inspiratoria es entonces cero, comenzando el recorrido inverso del anestésico desde los tejidos al exterior.

Conocidas estas fases de la anestesia general, podemos entrar de lleno en la farmacocinética de los anestésicos inhalatorios que describe su captación (absorción) desde el alveolo a la circulación sistémica, su distribución en el organismo, y su eventual eliminación a través de los pulmones o mediante metabolización, preferentemente hepática (Eger, 1974).

1.2.3.2. RELACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES INSPIRADA Y ALVEOLAR DEL ANESTÉSICO

De todos los intercambios, entre las presiones parciales administrada y cerebral del anestésico, ninguno tiene la importancia del que se realiza entre los gases inspirados y alveolares, siendo por tanto, los procesos farmacocinéticos que determinan la relación entre la concentración del anestésico en el alveolo o presión parcial alveolar (PA) y en el gas inspirado (PI) los más importantes, ya que la PA es la que determina la presión parcial del anestésico en los tejidos y a la larga, todas las presiones parciales se deben aproximar, y en última instancia igualar, a la PA. Por lo tanto, manteniendo una constante y óptima PA, controlamos de manera indirecta, pero útil, la presión parcial del anestésico en el cerebro (PCe). La PA de un agente anestésico inhalatorio es un reflejo fiel de su PCe y es la razón que justifica el uso de la PA como un índice de la profundidad anestésica, un reflejo de la rapidez de inducción y recuperación anestésicas, y una medida de su potencia (Blanco y cols., 1995).

1.2.3.2.1. EFECTO DE LA VENTILACIÓN

La relación PA/PI viene determinada por el balance entre el transporte de anestésico al alveolo, por la ventilación, y la salida de anestésico del alveolo, por un proceso de captación. Otro factor importante que determinaría la PA sería la concentración inspirada, el índice de aumento absoluto en el alveolo debe tener una correlación directa con la PI (Eger, 1976).

Por otro lado, cuanto mayor sea la ventilación alveolar (VA), con más rapidez la PA se aproximará a la fracción inspirada. Este efecto está limitado por el volumen de la capacidad residual funcional pulmonar (CRF). Cuanto mayor sea ésta, menor será el gradiente del anestésico.

Sin embargo, la PA de los anestésicos halogenados no aumenta tan rápidamente, como se podría predecir según su constante de tiempo, de acuerdo a los valores de VA y CRF, porque al proceso de entrada del anestésico (efecto de la ventilación), se opone un fenómeno de salida de anestésico a la sangre (efecto de captación).

1.2.3.2.2. CAPTACIÓN DEL ANESTÉSICO EN EL ALVEOLO

La captación anestésica depende de tres factores: la solubilidad (λ); el gasto cardiaco (\dot{Q}), y la diferencia entre la presión parcial del anestésico en el alveolo y en la sangre que llega a los pulmones P (A-V) (Eger, 1976), relacionadas según la siguiente expresión matemática:

$$\text{Captación} = \lambda \cdot \dot{Q} \cdot (A-V) / P_B$$

donde:

PB = Presión atmosférica.

Al aumentar cualquiera de los factores que aparecen en el numerador, aumenta la absorción del anestésico, por contra, si alguno de estos factores se aproxima a cero la captación también se aproximará a cero.

Veamos de una forma más detallada la influencia que tienen sobre la captación cada uno de los parámetros enunciados.

a) Solubilidad

La solubilidad viene definida por el coeficiente de partición sangre/gas. Este coeficiente indica como se repartirá el anestésico entre las dos fases cuando se haya alcanzado el equilibrio entre ellas a temperatura constante (Steward y Allot, 1973; Eger, 1993a). La solubilidad del anestésico en la sangre es el factor más importante para determinar la concentración alveolar (Chuliá, 1988).

Cuanto mayor es este coeficiente de partición, mayor es la capacidad que tiene la sangre para contener anestésico, por lo que la capacidad de absorber anestésico desde alveolo será mayor y, por lo tanto, se alcanzará una concentración alveolar menor.

En la tabla 1.5 se exponen los coeficientes de partición de los principales anestésicos. Como se puede observar, la solubilidad es muy variable, cuanto más insolubles sean, es decir, cuando sus coeficientes de partición sean más pequeños, se absorberán con mayor dificultad y por tanto la PA alcanzará el equilibrio con la PI más rápidamente. Como la PA es la que determina la presión en todos los tejidos y por tanto en el cerebro, cuanto más insoluble sea el anestésico con más facilidad se alcanzará una CAM determinada (Eger, 1993a).

Tabla 1.5. Coeficientes de partición a 37 °C de los principales anestésicos.

Anestésico	Sangre Gas	Cerebro Sangre	Hígado Sangre	Riñón Sangre	Músculo Sangre	Grasa Sangre
Desflurano	0.42	1.30	1.40	1.00	2.30	30.00
Óxido nitroso	0.47	1.10	0.80	-	1.20	2.30
Sevoflurano	0.69	1.70	1.80	1.20	3.60	55.00
Isoflurano	1.40	1.60	1.80	1.20	3.40	52.00
Enflurano	1.80	1.40	2.10	-	1.70	36.00
Halotano	2.40	2.00	2.10	1.20	4.00	62.00
Éter dietílico	12.00	2.00	1.90	0.90	1.30	49.00
Metoxiflurano	15.00	1.40	2.00	0.90	1.60	61.00

b) Gasto cardiaco

El segundo parámetro que interviene en el proceso de captación es el gasto cardiaco. Cuanta más sangre se ponga en contacto con los pulmones más anestésico es extraído del alveolo y por lo tanto se disminuye la PA alargándose la inducción anestésica, ya que ésta viene gobernada por el nivel de PA alcanzado. El efecto del gasto es análogo al efecto producido por la solubilidad, doblando la solubilidad se duplica la capacidad del mismo volumen de sangre para contener anestésico, doblando el gasto cardiaco también se dobla la capacidad, pero en este caso, por incrementar al doble el volumen de sangre, que se expone al contacto con el anestésico (Eger, 1993a; Eger, 1981b).

c) Gradiente alveolo-venoso de anestésico

Durante la inducción los tejidos captan todo el anestésico que les llega y la presión parcial del anestésico en sangre venosa es muy inferior a la que llega por sangre arterial. Después de un tiempo, la presión del anestésico en los tejidos va incrementándose y disminuye por tanto la captación de anestésico por ellos, aumentándose el transportado por la sangre venosa. De esta forma se reduce progresivamente la diferencia de presión parcial del anestésico entre el alveolo y la

sangre venosa, disminuyendo la captación del anestésico por la sangre a nivel alveolar. Es decir, la captación de anestésico por los tejidos determina la captación pulmonar (Eger, 1993a).

1.2.3.2.3. CAPTACIÓN DEL ANESTÉSICO POR LOS TEJIDOS

La captación por un tejido está controlada por los mismos factores que regulan la absorción por los pulmones (alveolos): solubilidad en el tejido, irrigación o flujo sanguíneo del tejido, y diferencia entre las presiones parciales del anestésico en sangre arterial y en el tejido. Por tanto, la captación es el producto de estos tres factores y, al igual que en los pulmones, un aumento en cualquiera de estos factores incrementará la captación por el tejido y la disminución tendrá un efecto contrario. Por consiguiente, cuando los tejidos se van saturando, es decir, cuando la presión parcial del anestésico en ellos se acerca a la existente en la sangre arterial, la absorción será cada vez menor (Eger, 1993a).

La solubilidad de los anestésicos en los tejidos (coeficientes de partición tejido/sangre) es cercana a la unidad, excepto en el tejido graso. Por ello, la capacidad para albergar anestésico no varía mucho entre un tejido y otro, a diferencia de lo que ocurría en el alveolo. Dicho de otro modo, un anestésico determinado tiene prácticamente la misma afinidad por los tejidos magros que por la sangre (Eger, 1993a).

Lo que diferencia principalmente a los tejidos magros es la perfusión por gramo, es decir, el volumen de tejido relativo a la cantidad de sangre que atraviesa dicho tejido. La capacidad de un tejido para captar anestésico va a depender del tamaño y de la afinidad del anestésico por el tejido. La relación entre la capacidad e irrigación determina la constante de tiempo, que describe el aumento de presión parcial en los tejidos.

En un tejido con gran capacidad y una irrigación sanguínea pequeña, el incremento de anestésico es pequeño, lo que permite mantener el gradiente de presión entre sangre arterial y tejido durante mucho tiempo. Al contrario, en un tejido muy irrigado y de pequeño volumen el índice de aumento es muy rápido y su

captación cesa en poco tiempo. Así, el cerebro con su elevada perfusión por gramo, se equilibrará rápidamente. El músculo, con una perfusión menor que el cerebro, necesitará un tiempo superior para equilibrarse. La captación del anestésico por parte del músculo continuará mucho tiempo, después de que la captación por parte del cerebro haya terminado (Eger, 1993a).

El tejido graso se distingue de los demás por su elevado coeficiente de partición tejido/sangre, que es significativamente superior a uno (tabla 1.4). Tanto la gran capacidad de la grasa, como la baja perfusión por mililitro de tejido, prolongan el tiempo necesario para reducir la diferencia de presión parcial de anestésico, entre la sangre y el tejido adiposo.

La suma de todos los procesos de captación en cada uno de los tejidos determina la diferencia de presión parcial del anestésico entre el alveolo y la sangre venosa y, por tanto, la captación de anestésico por los pulmones (Eger, 1993a).

Los tejidos del organismo pueden dividirse en 4 grupos según las características de solubilidad y perfusión sanguínea (tabla 1.6) (Eger, 1993a).

Tabla 1.6. Características de los grupos de tejidos.

	GRV (rico en vasos)	GM (músculo)	GG (grasa)	GPV (pobre en vasos)
Masa corporal (%)	10	50	20	20
Perfusión (% GC cardíaco)	75	19	6	0

El grupo rico en vascularización (GRV) está compuesto por el cerebro, corazón, el lecho esplácnico (incluyendo el hígado), el riñón y las glándulas endocrinas. Aunque sólo son un 9 % del peso corporal, reciben un 75 % de gasto cardíaco, lo que hace que la constante de tiempo sea pequeña y que alcancen rápidamente un equilibrio con la presión parcial del anestésico en sangre arterial.

Dejan de captar volúmenes apreciables de anestésico a partir de los 8 minutos de iniciar la inducción.

El músculo y la piel, grupo GM, constituyen la mitad de la masa del cuerpo. Poseen características similares en cuanto a flujo sanguíneo y solubilidad diferenciándose por su menor perfusión tisular del grupo anterior. El músculo continua captando anestésico mucho después que el primer grupo y se aproxima al estado de equilibrio en un período de 1 a 4 horas.

Una vez logrado el equilibrio completo en el grupo muscular, solamente el tejido adiposo sigue siendo un depósito eficaz para la captación. La grasa se diferencia del músculo en su mayor afinidad por el anestésico, prolongándose notablemente el tiempo durante el cual se absorbe anestésico. Así, pasadas las 3 primeras horas de anestesia predomina la absorción por la grasa, por lo que podemos deducir que el equilibrio en la grasa no se producirá en el transcurso de una anestesia ordinaria.

El grupo pobre en vasos (GPV) lo forman los huesos, ligamentos, tendones y cartílagos. Su captación es mínima, aunque constituyan el 20 % de la masa corporal. A pesar de que hay una captación continua, como indican las constantes de tiempo halladas, su perfusión es tan lenta que los pequeños volúmenes de anestésico que captan no modifican la absorción total del cuerpo (Eger, 1993a).

En resumen, la relación PA/PI aumenta inicialmente de forma rápida para todos los agentes anestésicos independientemente de su solubilidad, ya que al principio no se ha establecido un gradiente entre el alveolo y la sangre y por lo tanto no se produce el proceso de captación que se oponga al efecto producido por la ventilación. La llegada al alveolo de más y más anestésico como consecuencia de la ventilación incrementa el gradiente alveolo-venoso comenzando un proceso de captación de anestésico por la sangre, que se opone a la ventilación. La solubilidad del anestésico determina a que nivel se atenúa el crecimiento rápido de PA/PI. Cuanto más insoluble sea el anestésico, a mayor nivel se detiene el ascenso de la concentración de anestésico en el alveolo, produciéndose una elevación inicial rápida en la relación PA/PI. El equilibrio logrado entre el aporte (ventilación) y la

salida (captación) de gas anestésico alveolar no permanece constante. La relación PA/PI continua ascendiendo (fig. 1.1) aunque a una velocidad mucho menor que la que se observa en el primer minuto (primer cambio de pendiente de la curva). Este aumento de la PA se traduce en un descenso progresivo en el proceso de captación de los tejidos muy vascularizados ya que aproximadamente en 8-10 minutos (segundo cambio de pendiente de la curva) se han saturado y por lo tanto un 75 % del gasto cardíaco vuelve a los pulmones con la misma cantidad de anestésico que tenía al salir de los mismos. Este aumento de la presión parcial del anestésico en sangre venosa reduce el gradiente alveolo-venoso de anestésico y por lo tanto el proceso de captación, aproximándose éste a cero. Bajo estas condiciones, la presión parcial alveolar del agente anestésico se aproxima a la mezcla inspirada. Por lo tanto, si se conoce la solubilidad en el plasma, puede calcularse con cierta precisión la concentración plasmática. Al anularse el proceso de captación por los tejidos muy vascularizados, únicamente el grupo muscular y grasa que tienen constantes de tiempo muy elevadas participan en el proceso de captación y se producen cambios muy pequeños y progresivos en la presión parcial de anestésicos en la sangre venosa, lo que motiva una relativa estabilidad de la PA/PI. De hecho, si la anestesia dura varias horas se establece otra nueva inflexión en la curva coincidiendo con la saturación del grupo muscular. La captación después de este momento dependería principalmente del gradiente de presión parcial entre la sangre arterial y la grasa (Eger, 1976).

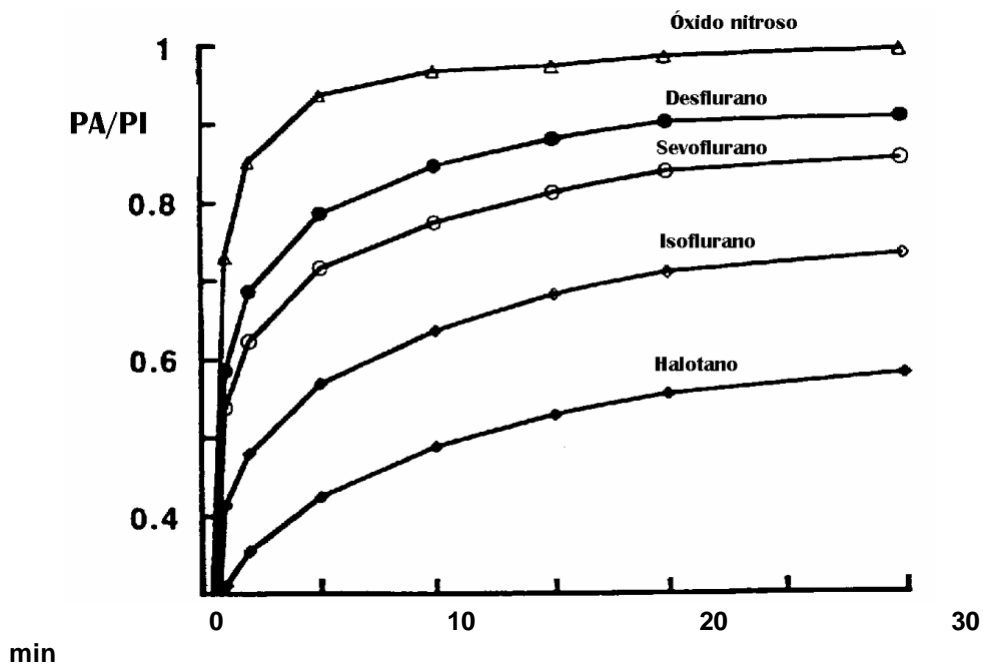


Fig. 1.1. Concentraciones alveolares de diferentes anestésicos inhalatorios en función del tiempo. (Tomada de Eger, 1993b).

1.2.3.3. ELIMINACIÓN DE LOS ANESTÉSICOS INHALATORIOS

El periodo de eliminación comienza cuando cesa la administración del anestésico, al romperse el equilibrio de las presiones parciales que, a lo largo de la anestesia, se logra en los distintos compartimentos.

En este proceso intervienen, de una parte los mismos factores que rigen el proceso de captación, aunque con algunas diferencias; de otro lado, la cantidad de anestésico inhalatorio metabolizado en el organismo. Las curvas de eliminación (fig. 1.2) muestran como la desaturación pulmonar puede ser descrita en forma exponencial, siendo sus constantes de tiempo, o su tiempo de vida media, diferentes a las curvas de captación. (Chuliá, 1988).

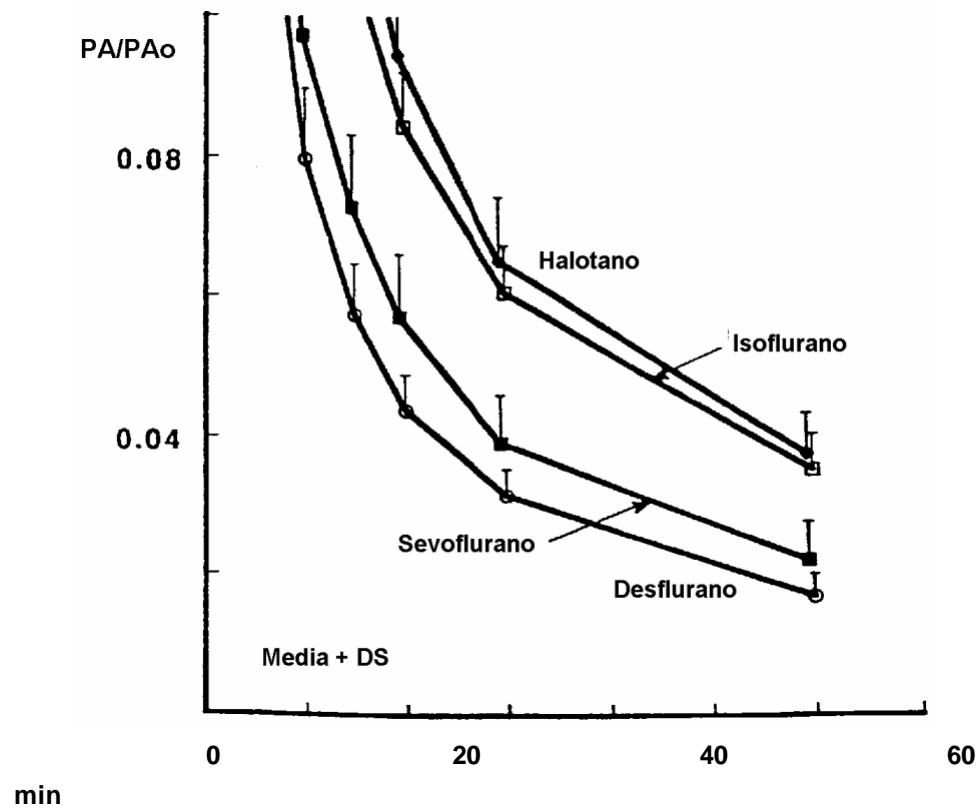


Fig. 1.2. Curvas de eliminación. (Tomada de Eger, 1993b)

1.2.4. METABOLISMO DE LOS ANESTÉSICOS INHALATORIOS

Los anestésicos inhalatorios fueron considerados inicialmente fármacos bioquímicamente inertes, se suponía que no eran afectados durante su paso por el organismo y que se eliminaban sin alterar a través del árbol respiratorio. En la actualidad no sólo se sabe que los anestésicos inhalatorios sufren metabolización *in vivo*, sino también que sus metabolitos son los responsables tanto de la toxicidad aguda como de la crónica (Baden y Rice, 1993).

1.2.4.1. GENERALIDADES

La biodegradación comporta, en efecto, el riesgo de liberación de metabolitos intermedios o terminales susceptibles de ser tóxicos para el hígado y/o el riñón. El metabolismo de los anestésicos inhalatorios se realiza esencialmente a nivel de los microsomas del retículo endoplásmico de los hepatocitos. Una biotransformación extrahepática, esencialmente a nivel del riñón y los pulmones, ha sido descrita para el halotano, pero parece poco importante para el enflurano y casi nula para el isoflurano (Scherpereel, 1988).

Las reacciones de oxidación se realizan por un sistema enzimático complejo, el citocromo P-450, que comporta varias enzimas, todavía denominado sistema de oxigenasa. El citocromo P-450 es una hemoproteína donde el hierro es capaz de sufrir ciclos de oxidación-reducción, transfiriendo electrones al oxígeno, que en esta forma activa, permite la oxidación del fármaco.

El NADPH es la fuente principal de los electrones que son transferidos al hierro del citocromo P-450. Los anestésicos halogenados pueden sufrir dos tipos de oxidación: la deshalogenación y la O-desalquilación (vía I) o una deshalogenación (vía II) y según la conformación de la molécula, el metabolismo es más o menos intenso (Scherpereel, 1988).

El enflurano, que tiene un metabolismo preferencial por la vía II y en el cual el enlace éter es estable ya que está provisto de dos carbonos con cada dos átomos de flúor, se metaboliza poco, principalmente en relación con el metoxiflurano. El porcentaje de anestésico metabolizado, que es del orden del 2.4 % para el enflurano, es todavía más pequeño para el isoflurano 0.17 %, pero elevado para el halotano del 20 % al 25% (Scherpereel, 1988; Hickle, 1991). La importancia de la captación del halotano por el hígado (35 % frente a 14 % para el enflurano) da cuenta de su toxicidad hepática, mientras que la toxicidad renal depende de la importancia de la producción de ácido oxálico y sobre todo de los fluoruros inorgánicos libres. Estos metabolitos, producidos en cantidad importante por el metoxiflurano, han sido los responsables de su nefrotoxicidad. Si embargo, en el caso del enflurano, del 2.4 % de anestésico metabolizado sólo el 1.9 % se encuentra en forma de fluoruros inorgánicos, lo que determina una cantidad de

fluoruros en orina inferior al valor límite de 50 $\mu\text{mol/l}$, a partir de la cual pueden aparecer síntomas de toxicidad renal.

La desfluorización de los anestésicos halogenados observada *in vitro* en microsomas hepáticos de ratas, es tres veces más importante con el metoxiflurano que con el isoflurano. Por un mecanismo de inducción enzimático, la actividad de la desfluorinasa de los microsomas aumenta en las ratas tratadas previamente con el fenobarbital, la fenitoína, la iproniazida o la isoniazida. Los aumentos de actividad son siempre más débiles para el isoflurano que para el enflurano y el metoxiflurano (Scherpereel, 1988).

El metabolismo de los anestésicos halogenados comporta importantes variaciones fisiológicas interindividuales en función de la edad, del sexo y del morfotipo.

1.2.4.2. METABOLISMO ESPECÍFICO DE LOS ANESTÉSICOS INHALATORIOS

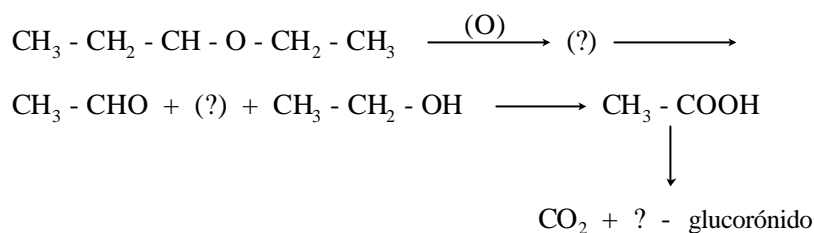
A) LÍQUIDOS VOLÁTILES.

I. Éteres.

a) Simples:

1. Éter dietílico (dietil éter; $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$)

Más del 90 % se elimina sin modificar en el aire exhalado; el metabolismo en el organismo es escaso a nivel hepático, transformándose en dióxido de carbono, agua y productos urinarios no volátiles (Van Dyke y cols., 1964). Se excretan mínimas cantidades de éter sin modificar por orina, leche, sudor y otros líquidos corporales, y una cantidad insignificante por la piel.



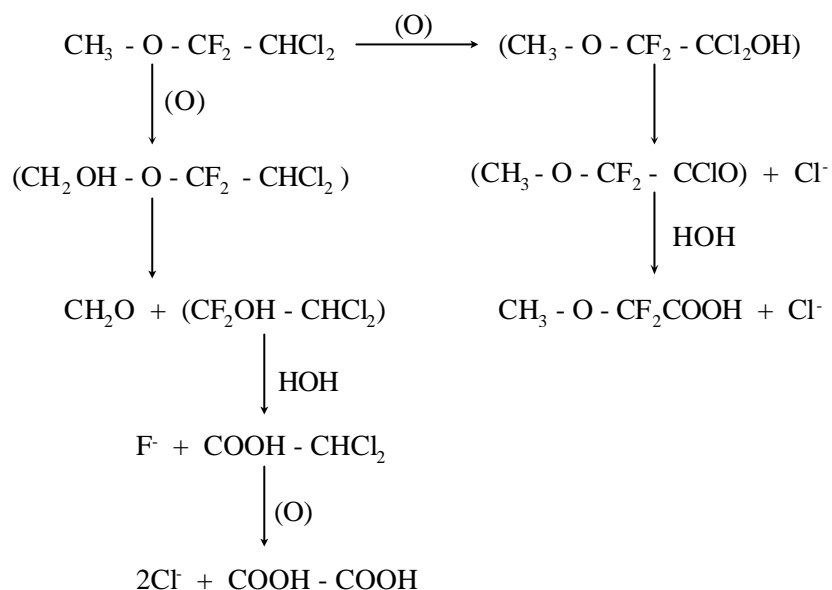
Metabolismo del éter dietílico.

b) Halogenados:

1. Metoxiflurano (2,2-dicloro-1,1-difluoroetil-metil éter; $\text{CCl}_2\text{H-CF}_2\text{-O-CH}_3$)

Hasta un 50 % sufre una biotransformación principalmente por la vía oxidativa dependiente del citocromo P-450. Sus metabolitos más importantes son fluoruros, ácido dicloroacético y probablemente, ácido metoxidifluoroacético, aunque este último no ha sido aislado todavía. No se sabe si este ácido es nuevamente metabolizado en los seres humanos, aunque se esperaría que fuese descompuesto en los riñones liberándose ácido oxálico y fluoruros adicionales (Holaday y cols., 1970).

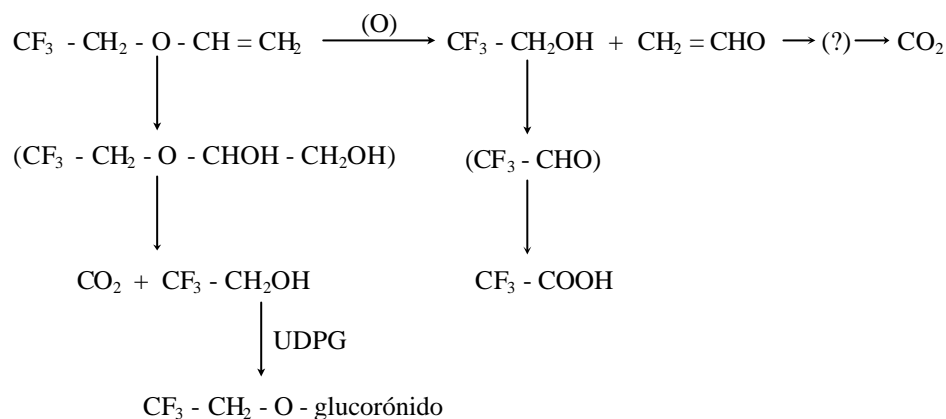
En el ser humano se ha demostrado que produce toxicidad renal, dosis-dependiente por la aparición de iones fluoruros libres, tras la anestesia. Esta toxicidad inicialmente se manifiesta como falta de respuesta a la hormona antidiurética, aumento de urea, ácido úrico y osmolaridad; y, generalmente, se asocia con picos de flúor plasmático superiores a los 50 $\mu\text{mol/l}$. Sin embargo la toxicidad no sólo está relacionada con la concentración de flúor, sino que también está determinada por el tiempo que los riñones están expuestos a estas altas concentraciones (Crandell y cols., 1966; Mazze y cols., 1971a; Mazze y cols., 1971b; Mazze y cols., 1972; Vickers y cols., 1981; Mazze, 1984).



Metabolismo del metoxiflurano.

2. Fluroxeno (2,2,2-trifluoroetil vinil éter; $\text{CF}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH=CH}_2$)

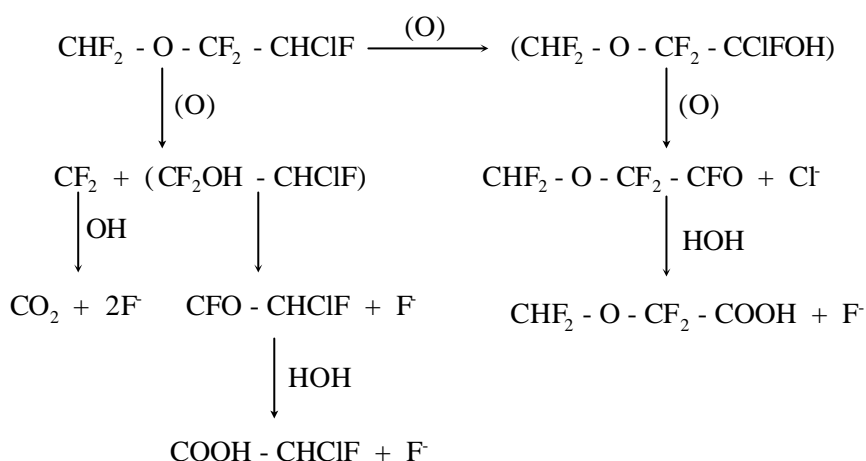
Los pulmones son la principal vía de eliminación, aunque sufre importantes transformaciones metabólicas. En el hombre, el fluroxeno se metaboliza primeramente en el hígado a ácido trifluoroacético. También se han encontrado pequeñas cantidades de trifluoroetanol y CO_2 . En seres humanos, el trifluoroetanol, un metabolito altamente tóxico, se produce en cantidades muy pequeñas incapaces de suponer un riesgo clínico, no sucede así en animales de experimentación donde el trifluoroetanol se ha encontrado en concentraciones lo suficientemente altas, como para justificar la toxicidad química observada en estos animales tras su administración. Un inconveniente del fluroxeno es su acción mutagénica potencial (Baden y cols., 1976).



Metabolismo del fluroxeno.

3. Enflurano (2-cloro-1,1,2,-trifluoroetil difluorometil éter; $\text{CHClF}-\text{CF}_2-\text{O}-\text{CF}_2\text{H}$)

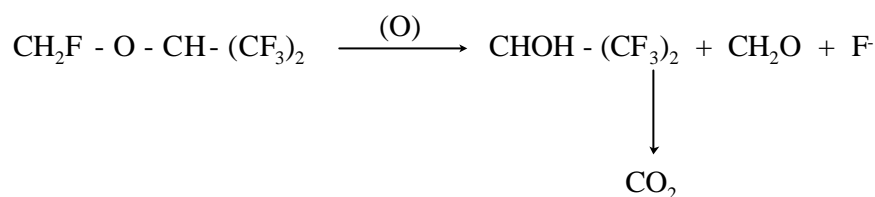
No se ha demostrado que él o sus metabolitos produzcan efectos tóxicos. Tiene un escaso metabolismo hepático a través de las oxidasas de función mixta. La biotransformación libera fluoruros mediante deshalogenación oxidativa pero, tan sólo un 2.4 % del enflurano administrado puede ser detectado en la orina, en forma de compuestos fluorados orgánicos y como flúor inorgánico un 0.5 %, alrededor de 15 $\mu\text{mol/l}$ (mEq/l) por término medio, siendo estos niveles muy inferiores de los conocidos como nefrotóxicos (50 $\mu\text{mol/l}$) (Cousins y cols., 1976). El resto de enflurano inhalado se elimina por el aire exhalado sin modificar.



Metabolismo del enflurano.

4. Sevoflurano (fluorometil-1,1,1,3,3,3 hexafluoro 2-propil éter; $[\text{CF}_3]_2\text{-CH-O-CFH}_2$)

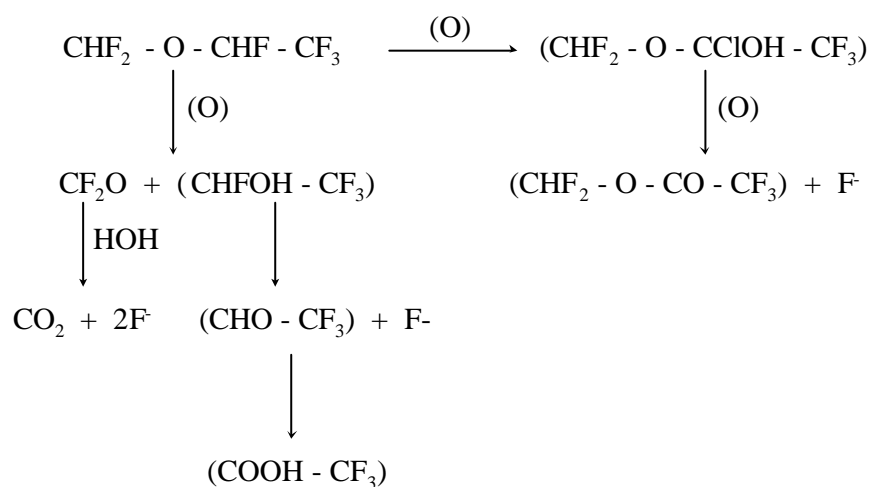
La tasa de desfluoración *in vitro* del sevoflurano es aproximadamente la misma que la del metoxiflurano. No obstante, *in vivo* se halla una concentración sérica de fluoruros menor utilizando sevoflurano que utilizando metoxiflurano (Baden y Rice, 1993). Su metabolismo tiene lugar en el hígado a través del citocromo P-450. Malan y Cozen, en dos estudios independientes realizados en 1995, detectaron flúor orgánico no volátil, hexafluoroisopropanol (80 %), así como fluoruros inorgánicos, tanto en sangre como orina de voluntarios anestesiados con sevoflurano (Malan y cols, 1995; Cozen y cols, 1995). Las concentraciones máximas de fluoruros séricos se alcanzan pocas horas después de finalizar la anestesia, registrándose concentraciones superiores a los 50 $\mu\text{mol/l}$ (límite de los niveles nefrotóxicos). Sin embargo, no se han descrito hasta la actualidad casos de fallo renal asociados a su empleo, pese a su uso habitual en ciertos países, como Japón (Eger, 1992).



Metabolismo del sevoflurano.

5. Desflurano (1-fluor-2,2,2 trifluoroetil difluorometil éter; $\text{CF}_3\text{-CFH-O-CF}_2\text{H}$)

Su estructura es similar a la del isoflurano por lo que, su ruta metabólica sería también similar a la del isoflurano, apareciendo menor cantidad de fluoruros y compuestos fluorados orgánicos no volátiles en la rata, en comparación con el isoflurano. Las concentraciones máximas de fluoruros en ratas se observan 4 horas después de la exposición. El humanos es muy resistente a la degradación metabólica y el aumento de fluoruros inorgánicos en plasma y orina de voluntarios carecen de significación clínica (Baden y Rice, 1993).



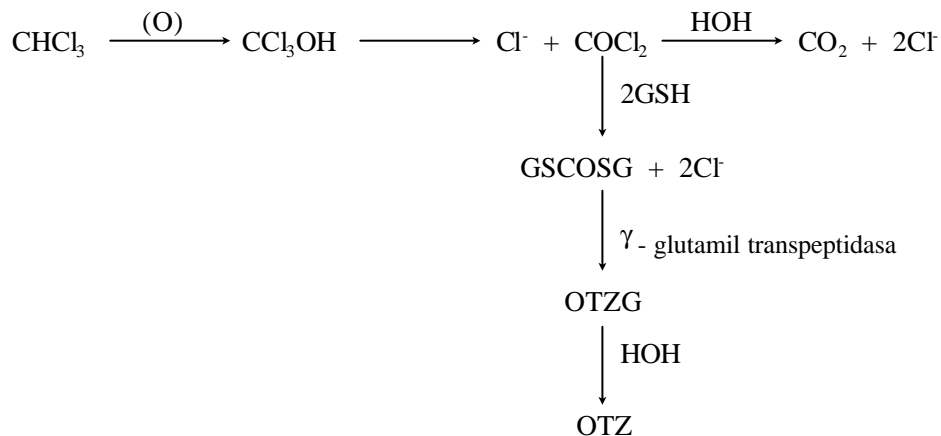
Metabolismo del desflurano.

II. Hidrocarburos halogenados.

1. Cloroformo (Triclorometano; $CHCl_3$)

La mayor parte del cloroformo inhalado no se altera en el organismo, eliminándose sin modificar por los pulmones. Se ha demostrado el metabolismo del cloroformo marcado con ^{36}Cl y ^{14}C a $^{36}Cl^-$ y $^{14}CO_2$ en ratas (Van Dyke y cols., 1964), y posteriormente confirmado en dos voluntarios humanos en los que se recuperó el 50 % de la dosis administrada de cloroformo como $^{14}CO_2$ espirado (Charlesworth, 1976). En la conversión de cloroformo a CO_2 , un reactivo intermedio, presumiblemente fosgeno ($COCl_2$), puede atacar los puntos nucleofílicos de las macromoléculas hísticas e iniciar por tanto los efectos tóxicos. El fosgeno, a su vez, reacciona con agua para formar Cl^- y CO_2 . El fosgeno puede reaccionar también con dos moléculas de glutatión (GSH), para formar diglutationil ditiocarbonato (GSCOSG). El GSCOSG puede ser metabolizado por la vía de la γ -glutamil transpeptidasa a N-(2-oxotiazolidina-4-carboxil)-glicina (OTZG), la cual es hidrolizada a ácido 2-oxotiazolidina-4-carboxílico (OTZ).

Casi la totalidad del cloroformo ha abandonado la circulación a la hora siguiente de finalizar la anestesia. El resto puede permanecer en el organismo durante muchas horas antes de eliminarse.

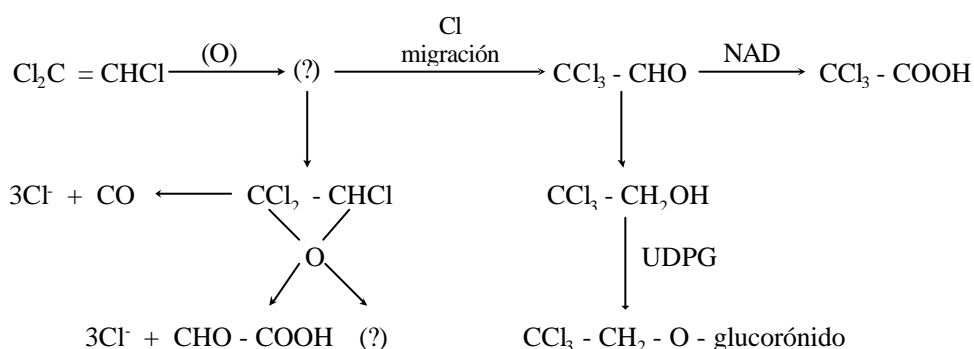


Metabolismo del cloroformo.

2. Tricloroetileno ($HClC=CCl_2$).

Este compuesto se diferencia de la mayoría de agentes inhalatorios porque presenta un importante grado de metabolización. El porcentaje de tricloroetileno que se puede recoger inalterado en el aire exhalado oscila entre un 67-83 %, dependiendo del tiempo durante el que se ha inhalado el vapor.

En los perros se identificó el ácido tricloroacético como metabolito urinario principal. Posteriormente se cuantificó el ácido tricloroacético en el aire exhalado, sangre y orina de varias especies (Powell, 1945). El metabolismo se produce principalmente a través de las oxidasas de función mixta. Actualmente se sugiere que la migración del cloro ocurre dentro del complejo oxigenado tricloroetileno-citocromo P-450 para formar hidrato de cloral. Este intermediario es posteriormente transformado por oxidación a ácido tricloroacético. *In vivo*, los metabolitos principales del tricloroetileno son el ácido tricloroacético, que se excreta inalterado en la orina; el tricloroetanol, que se excreta en la orina, hasta 10 días después de la exposición (Vickers y cols., 1981; Churchill-Davidson, 1983a), ya sea sin modificar o como ácido uroclorálico, su conjugado con ácido glucorónico; y el hidrato de cloral (Miller y Guengerich, 1982; Miller y Guengerich, 1983).



Metabolismo del tricloroetileno.

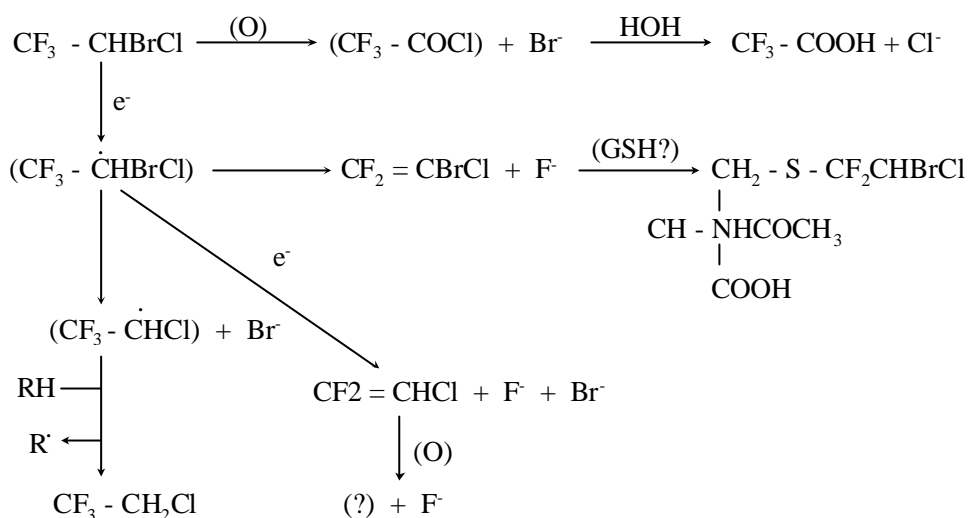
3. Halotano (2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano; $\text{CF}_3\text{-CClBrH}$)

Presenta un alto grado de metabolización en ratas a las que se les administra halotano marcado con ^{36}Cl . Durante las treinta primeras horas de postexposición se exhala el 60 % de anestésico administrado y el ^{36}Cl inorgánico aparece en la orina durante más de dos semanas. Esto indica que en el organismo hay una importante biotransformación del halotano con retención y descloración de su molécula.

En el ser humano, el 12 % del halotano inspirado se metaboliza en los microsomas hepáticos, y los productos resultantes se eliminan por la orina. Hasta el 20 % del halotano inhalado es transformado antes de la excreción. Su principal metabolito es el ácido trifluoroacético, en sangre unido a proteínas, durante periodos de hasta 7 días, tras la inhalación de pequeñas concentraciones e incluso después de una exposición breve. Los metabolitos urinarios resultantes de la vía oxidativa son la sal sódica del ácido trifluoroacético, cloruros y bromuros, y es posible que un reactivo intermedio de esta vía oxidativa es el trifluoroacetilcloruro. Aunque el trifluoroetanol se ha encontrado en la orina de animales de experimentación, no se han hallado ni trifluoroetanol ni sus conjugados glucorónicos en la orina de los seres humanos.

Una alternativa del metabolismo del halotano se produce a través de una vía reductora, siendo tanto los fluoruros como los bromuros metabolitos de esta vía. Dos metabolitos volátiles (1,1-difluoro-2-cloroetileno y 1,1,1-trifluoro-2-cloroetano) y un producto volátil de descomposición de metabolito (1,1-difluoro-2-bromo-2-cloroetileno) fueron identificados mediante cromatografía de gases y espectrometría de masa de los gases espirados de los pacientes anestesiados con halotano (Sharp y cols., 1979).

La exposición prolongada a concentraciones subanestésicas de halotano produce un aumento de la metabolización farmacológica en animales de experimentación y en humanos.

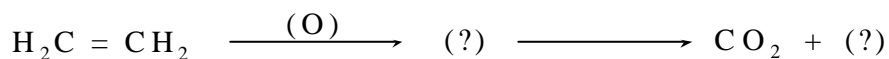


Metabolismo del halotano.

B. GASES.

1. Etileno ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$)

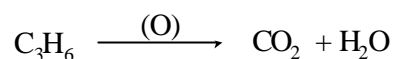
El etileno se excreta casi en su totalidad por el aire exhalado sin sufrir cambios químicos en el organismo, aunque puede eliminarse un porcentaje muy pequeño a través de la piel. Van Dyke y Chenoweth midieron $^{14}\text{CO}_2$ y productos urinarios no volátiles no identificados tras la administración de etileno marcado con ^{14}C a las ratas (Van Dyke y Chenoweth, 1965).



Metabolismo del etileno.

2. Ciclopropano (C_3H_6)

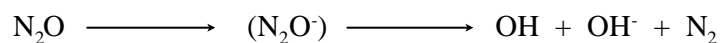
Este gas es rápidamente absorbido y casi eliminado en su totalidad por los pulmones en 10-15 minutos; una pequeña cantidad difunde por la piel y un 0.5 % es metabolizado por el organismo y excretado en forma de gas carbónico y agua. Es muy poco soluble y es muy potente como gas anestésico (Vickers y cols., 1981).



Metabolismo del ciclopropano.

2. Óxido nitroso (N_2O)

Se excreta inalterado sin metabolizar por los pulmones, en dos minutos, pero una pequeña parte, por la rápida difusión del gas, se elimina por la piel, quizás el óxido nitroso no se metabolice en el organismo humano, aunque se ha observado *in vitro* que el N_2O es metabolizado por reducción hasta nitrógeno molecular por la rata y las bacterias intestinales humanas (Atkinson y cols., 1981).



Metabolismo del óxido nitroso.

1.3. ISOFLURANO

El isoflurano es el anestésico inhalatorio volátil más utilizado actualmente en España y prácticamente en el resto de los países (Merino, 1988), por lo que resulta de interés estudiar aspectos relativos a la exposición laboral a este compuesto. A continuación vamos a profundizar en sus propiedades fisicoquímicas y en su farmacocinética.

1.3.1. GENERALIDADES

El isoflurano fue sintetizado por primera vez en 1965 por R.C. Terrel, se le asignó el nº 469 de los compuestos aislados por este investigador y su grupo en busca del anestésico inhalatorio ideal (Vitchea, 1971). Los primeros trabajos realizados en animales y voluntarios humanos indicaban algunas ventajas sobre los halogenados ya existentes.

En el año 1975 se dispuso del isoflurano para su uso en la anestesia clínica, sin embargo, en 1976 se publicaron los resultados preliminares de un trabajo de Corbett (Corbett, 1976) que indicaba un aumento de la incidencia de hepatocarcinogenicidad en ratones anestesiados repetidamente con isoflurano. Posteriormente se demostró la ausencia de estos efectos carcinogénicos por autores como el Eger y el propio Corbett (Eger y cols., 1978; Eger, 1981b), pudiéndose atribuir los resultados adversos del estudio a contaminantes existentes en los alimentos de los animales.

En 1981, la FDA (Food and Drug Administration) americana aprobó definitivamente la utilización de este anestésico para la práctica clínica.

1.3.2. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

El isoflurano es un metil-etil-éter (1-cloro-2,2,2 trifluoroetil difluorometil éter; $CF_3CHCl-O-CHF_2$), con propiedades fisicoquímicas semejantes a las de su isómero enflurano, del que sólo difiere por la posición del halógeno de la cadena

etélica. El isoflurano presenta cinco radicales de flúor y uno de cloro en su molécula, lo que le confiere gran estabilidad física.

Como ya hemos dicho anteriormente, el isoflurano es un líquido transparente, que no es inflamable en aire, óxido nitroso ni oxígeno. Presenta un olor etéreo. Al igual que su isómero es estable a la luz ultravioleta y la cal sodada. No presenta ningún tipo de reacción con los metales. Se evapora fácilmente a temperatura ambiente (Vitcha, 1971; Eger, 1981a; Eger, 1981b; Moral y cols., 1987; Scherpereel, 1988).

1.3.3. ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN

El isoflurano, tiene el coeficiente de partición sangre/gas más bajo (1.4) de entre todos los anestésicos volátiles, aunque otros vapores anestésicos más modernos como el desflurano (I-653) y el sevoflurano tienen coeficientes de partición sangre/gas aún más bajos que el isoflurano (0.42 y 0.69 respectivamente). La baja solubilidad de estos compuestos conlleva que la concentración alveolar se aproxime rápidamente a la concentración inspirada lo que implicará una rápida absorción (inducción) y eliminación (educción) del organismo (Eger, 1981b; Scherpereel, 1988), así, el isoflurano sería el anestésico con más rápida inducción de los que disponemos actualmente en España para uso clínico (Moral y cols., 1987).

Con el isoflurano podemos conseguir un cociente PA/PI de 0.5 en un plazo de 4 a 8 minutos desde el comienzo de la anestesia y 0.6 a los 15 minutos. Mientras que para el halotano por ejemplo, se necesitan casi 30 minutos para conseguir un coeficiente de 0.5 (fig. 1.1). A los 30 minutos del inicio de la inducción anestésica se obtiene un cociente PA/PI de 0.7 al seguir aumentando la PA de isoflurano (Cromwell y cols., 1971). El equilibrio de las presiones parciales del anestésico en sangre arterial se produce rápidamente en el grupo de órganos ricos en vascularización tales como, cerebro, hígado, riñón y corazón, los cuales tienen un gran flujo sanguíneo y una baja solubilidad tisular para el anestésico. Estos tejidos reciben el 75 % del gasto cardiaco en un corto plazo de tiempo, alrededor de 5 a 15 minutos. En este plazo de tiempo el 75 % de la sangre que regresa a los pulmones,

no captará volúmenes apreciables de isoflurano, descendiendo por tanto, la captación del anestésico a 1/4 de la inicial. Posteriores descensos en la captación (y por tanto reducciones en la concentración liberada necesaria para mantener un nivel alveolar dado) requieren el equilibrio de la presión parcial de isoflurano en el alveolo con la presión parcial de éste en músculo y grasa. Holaday y colaboradores encontraron que el tiempo para alcanzar el 50 % de equilibrio de isoflurano con el músculo era de 2 horas, mientras que en la grasa el equilibrio al 50% se alcanzaba a las 7 horas aproximadamente (Holaday y cols., 1975). La enorme capacidad de la grasa y su bajo flujo sanguíneo evita que se alcance el equilibrio en el curso de un periodo de tiempo razonable. Por otro lado, el equilibrio con el músculo ocurrirá en el curso de una anestesia prolongada.

La baja solubilidad del isoflurano permite que a través de la ventilación pulmonar sea eliminado de los pulmones y del resto del organismo.

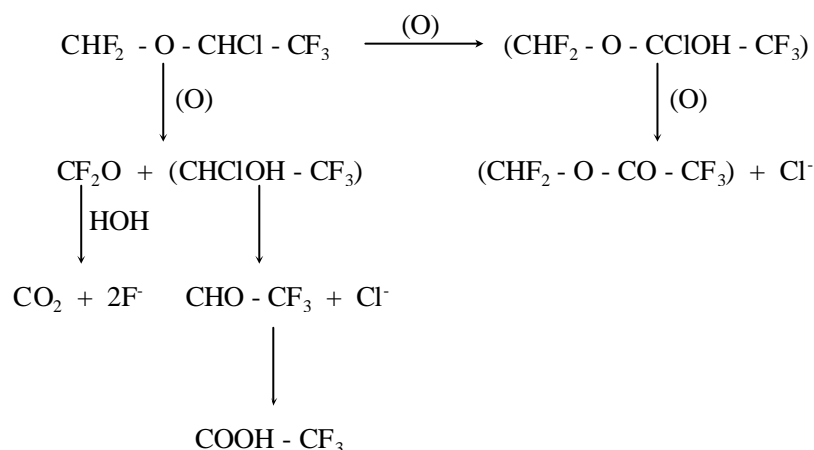
La recuperación de la anestesia con isoflurano es rápida. El isoflurano era hasta la aparición del sevoflurano y desflurano el anestésico que tenía una eliminación más rápida. Un estudio realizado con 918 pacientes sometidos aproximadamente a 2.5 horas de anestesia con isoflurano abrieron los ojos a los 9.7 minutos de finalizar la anestesia mientras que en un grupo de 934 pacientes sometidos a una anestesia con halotano durante aproximadamente 2.4 horas, el tiempo medio de apertura de los ojos fue de 11.7.

Esta rápida eliminación hace pensar que el potencial de toxicidad hepático o renal del anestésico es bajo. Sin embargo, una larga exposición a isoflurano hace que los depósitos de éste aumenten en los tejidos retardando la velocidad de eliminación del isoflurano (Cromwell y cols., 1971) y por tanto pudiendo interferir también en la velocidad de recuperación. Una anestesia con isoflurano que dure entre 2 y 3 horas prolonga significativamente el tiempo de apertura de los ojos con respecto a anestésicos de menos de una hora. Sin embargo, incrementos más largos en la duración de la anestesia, más de 5 horas, no aumentan el periodo de recuperación (Eger, 1981a).

1.3.4. METABOLISMO

El isoflurano era el anestésico inhalatorio fluorado metabolizado con mayor lentitud hasta la reciente aparición del desflurano (Baden y Rice, 1993). La resistencia del isoflurano a la biotransformación da lugar a que la eliminación del organismo se haga principalmente, por el sistema respiratorio. Se ha comprobado que el 95 % del isoflurano administrado se recupera en los gases espirados, observándose una excreción de fluoruros del 0.17 %, frente a un 2.4 % para el enflurano, 20 % para el halotano y 50 % para el metoxiflurano (Holaday y cols., 1975). El principal metabolito fluorado es el ácido trifluoroacético, inerte desde el punto de vista metabólico y atóxico en relación directa a su concentración en orina (Hitt y cols., 1974) donde puede hallarse en cantidades insignificantes tanto en la orina de ratas como en la de seres humanos.

El escaso metabolismo observado en el isoflurano es el resultado de la oxidación del carbono α , ya que, al igual que en su isómero, el enflurano, el carbono trifluorometilo del isoflurano es resistente a la oxidación (Baden y Rice, 1993).



Metabolismo del isoflurano.

1.4. EXPOSICIÓN LABORAL A ANESTÉSICOS INHALATORIOS

Los aspectos clínicos de la utilización de los anestésicos inhalatorios en la práctica quirúrgica se han estudiado en profundidad, sin embargo, ha despertado menos interés el estudio de los posibles efectos nocivos para la salud a largo plazo

de la exposición laboral a pequeñas concentraciones de gases o vapores anestésicos residuales.

1.4.1. ANTECEDENTES

Frederick Hewitt en 1893, fue el primero que comunicó el ambiente desagradable en las salas de operaciones no ventiladas (De Luna, 1979). En 1920, se describió el *envenenamiento por éter*, caracterizado por síntomas gastrointestinales y neurológicos, que aparecía en personas expuestas al vapor de aquel en la fabricación de pólvora durante la Primera Guerra Mundial (Lecky, 1986).

A partir de los años 50 aparecieron comunicaciones, que señalaban que el personal de los quirófanos mal ventilados experimentaban cefaleas, depresiones, anorexia, fatiga excesiva y pérdida de memoria, signos que desaparecían cuando se ausentaban del quirófano o cuando se efectuaba una ventilación adecuada (Lecky, 1986). Estos hechos han propiciado que se realicen numerosos estudios, en estos últimos 25 años, sobre los efectos de la exposición crónica de los anestésicos inhalatorios en el personal de quirófano.

En 1967, Vaisman sugirió por primera vez, la posible relación entre la sintomatología presentada por los anesthesiólogos soviéticos, incidencia anormalmente alta de cefaleas, fatiga, irritabilidad, náuseas, prurito, mayor número de abortos espontáneos y de anomalías congénitas en sus descendientes, y la contaminación ambiental en los quirófanos. Pero esta anesthesióloga no achacó los resultados de su encuesta entre los anesthesiólogos soviéticos, únicamente a la contaminación ambiental del quirófano por residuos de gases o vapores anestésicos sino que señaló también la importancia de otros aspectos desfavorables relacionados con el trabajo del anesthesiólogo, tales como jornadas prolongadas de trabajo y a veces a horas intempestivas, esfuerzo mental mantenido, condiciones inadecuadas de temperatura y humedad, etc (Vaisman, 1967).

Este descubrimiento hizo despertar el interés por el problema y pronto comenzaron a desarrollarse estudios epidemiológicos, retrospectivos y prospectivos,

así como investigaciones de laboratorio, en personal voluntario y animales de experimentación donde se comenzaron a evaluar factores tales como: trastornos psicomotores, aumento de abortos espontáneos en las mujeres expuestas durante o previamente al embarazo, incluso en mujeres de hombres expuestos, aumento de malformaciones congénitas en hijos de madres expuestas, aparición de problemas hepáticos, renales y neurológicos, y de incluso, ciertos tipos de cáncer.

Desafortunadamente, la mayoría de los datos obtenidos acerca del ser humano proceden de estudios retrospectivos, con lo que la aparente simplicidad del problema se complica con una documentación superficial y confusa. Estudios de laboratorio realizados sobre diversas especies animales han provocado una patología afín a la que se sospecha en el ser humano; no obstante, y por razones de necesidad, tales estudios se han efectuado en muchos casos con concentraciones de anestésicos muy superiores a las que están expuestos normalmente el personal de quirófano. Son especialmente preocupantes las publicaciones referentes al hecho de que los anestésicos inhalatorios poseen un potencial mutágeno, carcinógeno y teratógeno.

1.4.1.1. MUTAGENICIDAD

Últimamente se ha investigado el potencial mutagénico de los anestésicos inhalatorios por diferentes razones. En primer lugar, la mutagenicidad química y la carcinogenicidad están estrechamente relacionadas, así pues, el hallazgo de que un anestésico particular es mutágeno implica también que es un carcinógeno potencial. Una segunda razón para identificar los mutágenos presentes en el ambiente es que pueden amenazar la integridad del genoma humano y por lo tanto para futuras generaciones, ya que, las mutaciones son cambios heredables de la información genética.

Se han utilizado una amplia variedad de modelos experimentales para examinar la mutagenicidad de los anestésicos inhalatorios, incluyendo ensayos con bacterias, levaduras y cultivos de células de mamíferos (Baden y Simmon, 1980; Baden, 1983).

Los estudios de mutagenicidad llevados a cabo en humanos expuestos a anestésicos inhalatorios han sido todos negativos. Así pues, hasta la fecha no se ha demostrado ningún efecto mutágeno de la exposición a corto o largo plazo a los anestésicos inhalatorios en humanos (Baden y Rice, 1993; Armstrong y Spence, 1993).

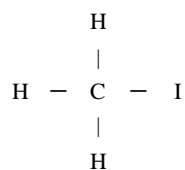
1.4.1.2. CARCINOGENICIDAD

La similitud estructural entre determinados compuestos químicos y algunos anestésicos proporcionan una evidencia circunstancial de la posible asociación entre los anestésicos y los carcinógenos químicos (fig. 1.3). El metoxiflurano, el enflurano y el isoflurano son α -haloéteres, como lo son los compuestos químicos no anestésicos, pero carcinógenos bis(clorometil)éter, clorometil metil éter, y bis(α -cloroetil)-éter (Van Duuren y cols., 1968; Leong y cols., 1976). El halotano y el cloroformo son moléculas similares al yoduro de metilo, bromuro de butilo y cloruro de butilo que son carcinógenos en animales (Poirier y cols., 1975).

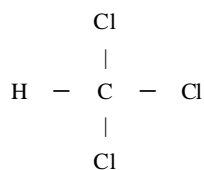
Finalmente, el anestésico y disolvente industrial tricloroetileno es un alqueno halogenado parecido al cloruro de vinilo, carcinógeno humano (Creech y Johnson, 1974) y animal (Viola y cols., 1971; Maltoni y Lefemine, 1975). Aunque estas observaciones sobre la estructura son interesantes, no suponen, ni mucho menos, una garantía de que estos anestésicos posean un potencial carcinógeno.

CARCINÓGENOS

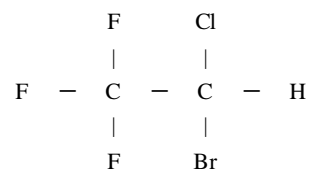
ANESTÉSICOS INHALATORIOS



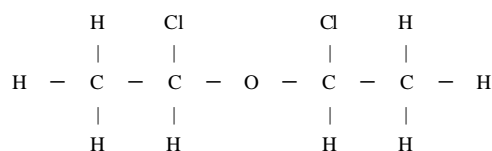
Yoduro de metilo



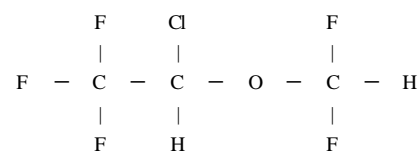
Cloroformo



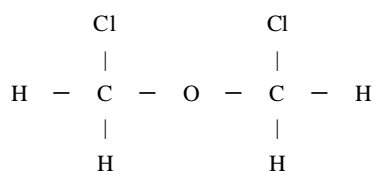
Halotano



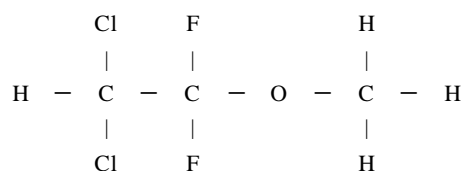
Bis (α-cloroetil) éter



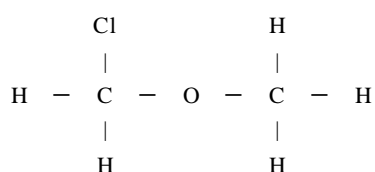
Isoflurano



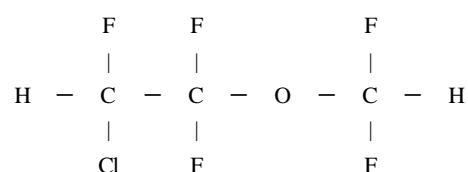
Bis (clorometil) éter



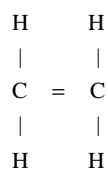
Metoxiflurano



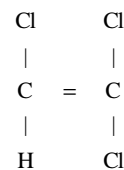
Cloro-metil-éter



Enflurano



Cloruro de vinilo



Tricloroetileno

Fig. 1.3. Fórmulas estructurales de diferentes agentes carcinógenos conocidos en los seres humanos y de diferentes anestésicos inhalatorios.

Se han llevado a cabo numerosas revisiones de la incidencia de cáncer entre los trabajadores expuestos a los anestésicos (tabla 1.7) (Bruce y cols., 1968; Corbett y cols., 1973; Asociación de Anestesiólogos Americanos -ASA-, 1974; Bruce y cols., 1974; Doll y Peto, 1977; Lew, 1979; Tomlin, 1979; Cohen y cols., 1980; Neil y cols., 1987) pero dichas revisiones han proporcionado escasa información sobre la carcinogenicidad de los anestésicos específicos. Una de las razones se debe a que las dosis de anestésicos a las que han sido expuestos los individuos revisados o no han sido medidas o han sido estimadas sólo aproximadamente.

En conjunto, los estudios sobre la incidencia de cáncer recogidos en la bibliografía, parecen demostrar que existe un pequeño riesgo para las mujeres expuestas directamente a los gases o vapores anestésicos residuales. Sin embargo, debido a los problemas de diseño del estudio y al pequeño incremento observado en la incidencia de cáncer, diversos autores ponen en duda la existencia de peligro para los seres vivos (Walts y cols., 1975; Fink y Cullen, 1976; Vessey, 1978; Buring y cols., 1985; Neil y cols., 1987). Su falta de convencimiento se ve reforzada por los resultados negativos de los estudios sobre muerte por cáncer (tabla 1.7).

Debido a los problemas a la hora de interpretar los análisis epidemiológicos, muchos investigadores se han dedicado a efectuar estudios en animales para proporcionar información sobre el potencial carcinógeno de los anestésicos específicos. En realidad, la administración de un fármaco por una vía inhabitual conduce a menudo a datos carcinógenos confusos (Oppenheimer y cols., 1956).

Tabla 1.7. Estudios epidemiológicos sobre la incidencia de cáncer o muertes por cáncer en el personal expuesto a los anestésicos inhalatorios residuales.

Estudio	Población	Resultados	Investigadores
Muertes	Miembros de la ASA	Negativo	Bruce y cols., (1968)
Incidencia	Enfermeras anestesistas	Aumento de 3.3 veces durante 1971	Corbett y cols., (1973)
Incidencia	Miembros de la ASA	Aumento de 1.3 a 1.9 veces para la mujeres; negativo para los hombres	ASA (1974)
Muertes	Miembros de la ASA	Negativo	Bruce y cols., (1974)
Muertes	Anestesiólogos	Negativo	Doll y Peto, (1977)
Muertes	Miembros de la ASA	Negativo	Lew (1979)
Incidencia	Anestesiólogos e hijos	Negativo	Tomlin (1979)
Incidencia	Personal odontológico	Aumento de 1.5 veces para las mujeres; negativo para los hombres	Cohen y cols., (1980)
Muertes	Anestesiólogos	Negativo	Neil y cols., (1987)

ASA: American Society of Anesthesiologist. (Datos tomados de Baden y Rice, 1993).

1.4.1.3. TERATOGENICIDAD

Entre un 2 y un 4 % de todos los nacimientos, de aquellos países que mantienen registros, se hallan malformaciones congénitas (Baden y Rice, 1993). En el desarrollo anómalo del feto están implicados muchos mecanismos, algunos de los cuales se han recogido en la tabla 1.8 (Wilson, 1973).

Tabla. 1.8. Mecanismos teratogénicos.

Mutación
Interferencia en la división celular
Alteración de la función del ácido nucleico
Eliminación de precursores y sustratos celulares
Falta de fuente de energía
Inhibición enzimática
Cambio de las características de las membranas celulares

(Datos tomados de Wilson, 1973).

La mayoría de los estudios que han examinado la capacidad reproductora del personal de quirófano se relacionan en la tabla 1.9. (Askrog y Harvald, 1970; Cohen y cols., 1971; Knill-Jones y cols., 1972; Rosenberg y Kirves, 1973; American Society of Anesthesiologists, 1974; Corbert y cols., 1974; Knill-Jones y cols., 1975; Cohen y cols., 1975; Pharoah y cols., 1977; Ericson y Kallen, 1979; Cohen y cols., 1980; Axelsson y Rylander, 1982; Hemminki y cols., 1985).

Los incrementos que se observaron en el personal expuesto tanto para el riesgo de sufrir abortos como para las anomalías congénitas fueron pequeños y no pudieron atribuirse a una causa específica. La exposición a los gases anestésicos residuales, a virus, a rayos X, a diversos productos químicos distintos de los anestésicos, o a una combinación de estos factores podría haber sido la responsables de los resultados positivos. Aún más, muchos exámenes presentaban serios defectos metodológicos, incluyendo la imposibilidad de verificar los datos médicos proporcionados por las personas que respondieron a los mismos. Resulta interesante que en los únicos estudios en los que se utilizaron las historias médicas para confirmar los datos, se obtuvieron resultados negativos en referencia a los diversos problemas reproductivos, incluyendo el aborto espontáneo (Ericson y Kallen, 1979; Hemminki y cols., 1985). Esto supone que un sesgo por parte de las personas que responden, puede representar un factor importante en los estudios en los cuales se han publicado resultados positivos.

Tabla. 1.9. Resultados de los estudios epidemiológicos controlados sobre los efectos adversos en la reproducción efectuados en personal expuesto a anestésicos inhalatorios residuales y sus esposas. (Porcentaje aproximado de incremento respecto al control).

Investigadores	Resultados			
	Mujeres expuestas		Esposas de varones expuestos	
	Aborto espontáneo	Anomalía en los hijos	Aborto espontáneo	Anomalía en los hijos
Askrog y Harvald, (1970)	65 %	Negativo	170 %	Negativo
Cohen y cols., (1971)	270 %	-	-	-
Knill-Jones y cols., (1972)	30 %	160 %	-	-
Rosenberg y Kirves, (1973)	70 %	Negativo	-	-
Corbett y cols., (1974)	-	190 %	-	-
ASA (1974)	30 %	60 %	Negativo	30 %
Knill-Jones y cols., (1975)	40 %	Negativo	Negativo	Negativo
Cohen y cols., (1975)	-	-	80 %	Negativo
Pharoah y cols., (1977)	Negativo	Negativo	-	-
Ericson y Kallen, (1979)	Negativo	Negativo	-	-
Cohen y cols., (1980)	160 %	60 %	50 %	Negativo
Axelsson y Rylander , (1982)	Negativo	-	-	-
Hemminki y cols., (1985)	Negativo	Negativo	-	-

(Datos tomados de Baden y Rice, 1993).

Recientemente se ha prestado mucha atención a otro aspecto de la teratogénesis: la aparición de los cambios de comportamiento sin otros cambios morfológicos observables, pero la obtención de conclusiones firmes sobre el riesgo de aparición de teratogénesis del comportamiento en los hijos del personal o de los

pacientes expuestos a los gases anestésicos residuales, precisa una mayor investigación.

1.4.2. CONTROL AMBIENTAL

La exposición del personal que trabaja en las zonas quirúrgicas a residuos de anestésicos inhalatorios es motivo de preocupación para técnicos de prevención e higienistas. Es evidente que el aire del quirófano y las zonas adyacentes contienen cantidades medibles de gases y vapores anestésicos que, anesthesiólogos, cirujanos, enfermeros y demás personal del quirófano inhalan y retienen durante algún tiempo, y dadas las características farmacocinéticas de algunos agentes (lenta eliminación) permiten que se acumulen en el organismo cantidades importantes de anestésicos durante un periodo largo de tiempo.

La magnitud del problema no es en absoluto despreciable, ya que, independientemente de su gravedad potencial, no existe ninguna normativa de cumplimiento obligatorio relacionada con este tema que afecta además a un elevado número de personas. En cada quirófano o áreas donde se practican anestесias, desarrollan su actividad profesional un promedio de 5-7 personas y existen unos 3000 quirófanos en España; afecta por tanto a unos 15000-18000 profesionales (Rouco y cols., 1995)

La determinación de los niveles de gases o vapores residuales durante la jornada laboral constituiría una herramienta eficaz, para determinar la dosis externa de contaminación a la que están sometidos dichos profesionales.

Se pueden realizar dos tipos de controles para estimar la contaminación por anestésicos inhalatorios:

Monitorización del área de trabajo, en la que la muestra se toma del lugar general de trabajo, pero no necesariamente cerca del sitio donde el personal experimenta la exposición.

Monitorización personal, en la cual la muestra se obtiene de la zona de respiración del personal de quirófano.

En cuanto a la forma de realizar el muestreo existen dos maneras:

Muestreo activo, cuando la muestra es aspirada del ambiente con algún instrumento (p.e. jeringuilla de gases, bomba de aspiración), para hacerla pasar a través de un adsorbente adecuado, que retenga los vapores del anestésico.

Muestreo pasivo, cuando el gas o vapor es adsorbido selectivamente por un medio específico (adsorbente) mediante un proceso de difusión molecular.

Para el muestreo de los contaminantes ambientales (gases o vapores) se pueden utilizar diferentes procedimientos:

Muestreo instantáneo. Se puede utilizar cualquier instrumento inerte capaz de tomar una muestra, analizándose ésta a continuación, generalmente por cromatografía de gases o detectores de infrarrojos. El muestreo instantáneo es adecuado para un análisis puntual, por ejemplo el análisis de óxido nitroso basal antes de iniciar la anestesia, para detectar fugas en puntos de alta presión. En cambio, durante la intervención quirúrgica los niveles intraoperatorios tienden a aumentar de modo fluctuante durante el comienzo de una intervención, y después se equilibran; dependiendo del efecto neto de las fugas, el flujo de aire acondicionado, la velocidad de suministro de los gases, la eficacia depuradora del sistema y los movimientos del personal. En tales condiciones, un muestreo instantáneo sólo sirve para una comprobación local de los niveles intraoperatorios de anestésicos. En un quirófano en el que se empleen técnicas inadecuadas y no se procure corregir las fugas del equipo, los niveles de contaminación son muy variables, con lo que la realización de un muestreo instantáneo podría inducir a error (Lecky, 1986).

Muestreo promediado en el tiempo (*time-weighted average, TWA*). Los efectos tóxicos de una exposición crónica a anestésicos dependerán de la concentración ambiental y del tiempo de exposición; por este motivo, una muestra que refleje un promedio de exposición en función del tiempo reviste enorme interés. La muestra se puede obtener bombeando continuamente el aire ambiental a una bolsa inerte, a bajas velocidades y durante todo el periodo de trabajo. Si lo que interesa es muestrear sólo los agentes halogenados, el aire se puede bombear de forma continua a través de un tubo que contenga un adsorbente apropiado al agente a estudiar, que retenga los hidrocarburos halogenados. También se puede realizar el muestreo de los hidrocarburos halogenados, utilizando muestreadores pasivos. En este caso, el muestreador se expone al aire ambiental durante un tiempo determinado (jornada laboral) durante el cual el contaminante migra al interior del tubo (muestreador) por difusión y queda retenido en el adsorbente. Posteriormente el agente halogenado se extrae del adsorbente por diversas técnicas entre ellas, la desorción térmica y se analiza por cromatografía de gases. La concentración media ponderada en el tiempo (TWA) se calcula en función de la masa analizada y el tiempo de muestreo de ese agente anestésico (Lecky, 1986).

Muestreo continuo. Los monitores capaces de ejecutar un muestreo continuo, aunque suponen una elevada inversión inicial y cuantiosos gastos de mantenimiento, son muy útiles para la detección rápida de fugas.

1.4.2.1. CRITERIOS DE CALIDAD AMBIENTAL

Uno de los valores límites más aceptados en la actualidad son los valores *TLV (Threshold Limit Values)* o Valores Límite Umbral que hacen referencia a concentraciones de sustancias que se encuentran en el aire, dichos valores representan los límites superiores de concentración de una sustancia fijados, en función del tiempo de exposición. Pudiendo exponerse, los trabajadores repetidamente a la acción de tales concentraciones, sin sufrir ningún riesgo presumible para su salud (ACGIH, 1993).

Sin embargo, dada la gran variabilidad en la susceptibilidad individual, es posible que un pequeño porcentaje de trabajadores experimenten malestar ante algunas concentraciones iguales o inferiores al límite umbral, mientras que un porcentaje menor puede resultar afectado más seriamente por la agravación de una condición que ya existía anteriormente, o por la aparición de una enfermedad profesional.

Algunas personas pueden presentar una respuesta inesperada a algunos compuestos químicos de uso industrial, debido a factores genéticos, edad, hábitos, personales (tabaco, alcohol y uso de otras drogas), medicación o exposiciones anteriores que les han sensibilizado. Estas personas pueden que no sean protegidas adecuadamente de los efectos adversos para su salud a ciertos compuestos químicos a concentraciones próximas o por debajo del TLV. Por lo que debemos evaluar en estos casos la protección adicional que requieren estos trabajadores (ACGIH, 1993).

Así pues, con la información disponible en la actualidad no podemos hablar claramente de niveles de seguridad. Los higienistas pertenecientes a la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), han establecido unos TLVs para la mayoría de sustancias químicas presentes en el medio ambiente de trabajo.

Existen tres categorías de TLVs:

TLV-TWA (Threshold Limit Value - Time Weighted Average). (Valor Límite Umbral - Media Ponderada en el Tiempo). Se define como la concentración media ponderada en el tiempo, para una jornada normal de trabajo de 8 horas y una semana laboral de 40 horas, a la que pueden estar expuestos casi todos los trabajadores repetidamente, día tras día, sin presentar efectos adversos (ACGIH, 1993).

TLV-STEL (Threshold Limit Value - Short Term Exposure Limit). (Valor Límite Umbral-Límite de Exposición de Corta Duración). Existe una concentración a la que pueden estar expuestos los trabajadores de manera continua durante un corto espacio de tiempo sin sufrir: a) irritación, b) daños crónicos o irreversibles en los tejidos, o c) narcosis en grado suficiente para aumentar la probabilidad de lesiones accidentales, perjudicar la autorrecuperación o reducir sustancialmente la eficacia en el trabajo, y siempre que no se sobrepase el TLV-TWA diario. A esa concentración se le denomina TLV-STEL, y se define como la exposición media ponderada en un tiempo de 15 minutos, que no se debe sobrepasar en ningún momento de la jornada laboral, aún cuando la media ponderada en el tiempo que corresponda a las ocho horas sea inferior al TLV. Las exposiciones por encima del TLV-TWA hasta el valor STEL no deben tener una duración superior a 15 minutos ni repetirse más de cuatro veces al día. Debe haber por lo menos un periodo de 60 minutos entre exposiciones sucesivas de este rango (ACGIH, 1993).

TLV-C (Threshold Limit Value - Ceiling). (Valor Límite Umbral - Techo). Es la concentración que no se debe sobrepasar en ningún momento durante la exposición en el trabajo (ACGIH, 1993).

Los TLVs adoptados por la ACGIH para los anestésicos inhalatorios más usados en la práctica clínica son los siguientes:

Para el óxido nitroso, el TLV-TWA es de 50 ppm (90 mg/m³). Sin embargo, el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH, 1977) propone un valor TLV-TWA de 25 ppm indicando que, con la tecnología actual disponible es fácil no sobrepasar nunca las 50 ppm.

En cuanto al halotano, la ACGIH para 1993-1994 ha adoptado un valor TLV-TWA de 50 ppm (404 mg/m³) indicando siempre que este valor es para su proceso de fabricación industrial. Este valor límite se ha obtenido por comparación con los valores asignados al cloroformo y tricloroetileno y teniendo en cuenta la diferente toxicidad de estos compuestos. La ACGIH incide en que los valores tolerables en quirófano donde además hay otros agentes anestésicos tales como el óxido nitroso, deben ser sensiblemente inferiores.

Para el enflurano el TLV-TWA adoptado es de 75 ppm (566 mg/m³) también referido al proceso de fabricación.

El NIOSH recomienda unas concentraciones máximas permisibles para los agentes anestésicos halogenados (halotano, enflurano, isoflurano, etc.) de 2 ppm, y 0.5 ppm si el agente halogenado es administrado junto al óxido nitroso simultáneamente, para exposiciones laborales en quirófano (NIOSH, 1977).

1.4.3. CONTROL BIOLÓGICO

El muestreo del ambiente en el lugar de trabajo tiene por objeto evaluar la exposición a la inhalación de los compuestos químicos midiendo la concentración de los contaminantes en el aire, es decir, evaluando la dosis externa. El control biológico es una valoración de la exposición a los compuestos químicos que están presentes en el puesto de trabajo a través de medidas apropiadas del *determinante* o *determinantes* en los especímenes biológicos tomados al trabajador en un momento adecuado, evaluando de esta forma la dosis interna. En este caso los índices que se toman como valor de referencia son denominados BEIs (Índices Biológicos de Exposición) (ACGIH, 1993).

El determinante puede ser el mismo compuesto químico o sus metabolitos. También puede ser la medida de un cambio bioquímico reversible característico, inducido por el compuesto. La medida puede realizarse en el aire exhalado, en la orina, en la sangre o en otros especímenes biológicos tomados del trabajador expuesto. De acuerdo con el determinante, espécimen elegido y el momento de tomar la muestra, la evaluación indica alguna de las situaciones siguientes: la intensidad de una exposición reciente, la exposición media diaria o una exposición media acumulativa.

1.4.3.1. ÍNDICES BIOLÓGICOS DE EXPOSICIÓN

Los índices biológicos de exposición son valores de referencia propuestos como guía, para la evaluación del riesgo potencial para la salud en la práctica de la higiene industrial.

Los BEIs representan los niveles de los determinantes, que son más probables de observar en especímenes tomados en trabajadores sanos, que han estado expuestos a compuestos químicos en el mismo grado, que un trabajador con una exposición por inhalación equivalente al TLV. Debido a la variabilidad biológica es posible que las medidas individuales para un determinado sujeto, excedan los BEIs sin que haya un incremento de riesgo para su salud.

Los BEIs se aplican para exposiciones de 8 horas durante 5 días a la semana. Sin embargo, para jornadas de trabajo modificadas, estos índices pueden extrapolarse basándose en la farmacocinética y farmacodinámica del compuesto. Los índices biológicos de exposición no se proponen para usarlos como medida de los efectos adversos, o para el diagnóstico de enfermedades profesionales.

La base de datos para la recomendación de cada BEI, se toma de la información disponible sobre la absorción, eliminación y metabolismo de los compuestos químicos y de la correlación entre la intensidad de la exposición y el efecto biológico en los trabajadores. El BEI está basado, bien en la relación entre la intensidad de la exposición y los niveles biológicos del determinante, o bien en la relación entre los niveles biológicos y efectos en la salud. Para encontrar estas

relaciones se utilizan los datos humanos en exposiciones controladas o de los estudios realizados en los puestos de trabajo. Los estudios en animales generalmente no proporcionan datos adecuados para el establecimiento de un BEI. Sin embargo, y dado que los BEIs están relacionados normalmente con exposiciones al TLV, el BEI está basado indirectamente en la relación dosis-respuesta de los estudios en animales usada para establecer el TLV (ACGIH, 1993).

El control biológico se debe considerar complementario del ambiental. Debe realizarse cuando ofrezca ventaja sobre el uso aislado del ambiental. El control biológico debe usarse para complementar el muestreo ambiental y comprobar la eficacia del equipo de protección personal, para determinar el grado de absorción vía dérmica, respiratoria o gastrointestinal, o para detectar la exposición no laboral.

Los responsables de la salud laboral deben diseñar con juicio profesional un protocolo de muestreo. La documentación que proporcionan los BEIs es útil como información adicional de la exposición.

Cuando se interpreten los resultados del control biológico hay que considerar las diferencias intraindividuales e interindividuales que tienen lugar en las concentraciones de los determinantes tisulares, aún en las mismas condiciones de exposición. Estas diferencias surgen como consecuencia de la variación en la ventilación pulmonar hemodinámica, composición del organismo, eficacia de los órganos excretores y la actividad de los sistemas enzimáticos, que mediatizan el metabolismo del compuesto químico. Para reducir los efectos de todos los factores que pueden variar es necesario un muestreo múltiple. El control biológico puede confirmar los resultados del control ambiental, pero cuando haya una discrepancia entre ambos debe revisarse cuidadosamente la situación global de la exposición y encontrar una explicación.

La principal fuente de inconsistencia en la información de la intensidad de la exposición suministrada por el control ambiental y el biológico es la variabilidad en los factores siguientes:

estado fisiológico y de salud del trabajador, tales como constitución del organismo, dieta (consumo de agua y grasas), actividad enzimática, composición de los fluidos corporales, edad, sexo, embarazo, medicación y situación de la enfermedad;

fuentes de exposición laboral, tales como la intensidad de carga en el trabajo físico, fluctuación de la intensidad de la exposición, adsorción por la piel, temperatura y humedad, y coexposición a otros compuestos químicos;

fuentes ambientales, tales como los contaminantes comunes y del hogar y los del agua y de los alimentos;

fuentes del estilo particular de la vida, tales como la actividad después del trabajo, higiene personal, hábitos en el trabajo y en la comida, fumar, consumo de alcohol y drogas, exposición a los productos del hogar o exposición a los productos químicos provenientes de entretenimientos (hobbies) u otros puestos de trabajo;

fuentes metodológicas que incluyen la contaminación del espécimen, deterioro durante la toma de muestra, almacenamiento y análisis, y sesgo en los métodos analíticos seleccionados. La importancia de estos efectos debe valorarse individualmente en cada situación. Los fármacos, los contaminantes o la coexposición a otros compuestos químicos puede alterar la relación entre la intensidad de la exposición laboral y el nivel del determinante en el espécimen, bien sea por adición de éste al ya existente o por alteración del metabolismo o eliminación del compuesto químico en estudio.

Para la toma de la muestra, es importante saber elegir el momento del muestreo, que nos indica cuando debe tomarse la muestra, con respecto a la exposición. Debe respetarse cuidadosamente ya que la distribución y eliminación de

un compuesto químico o sus metabolitos, así como los cambios bioquímicos, inducidos por la exposición a los agentes químicos, son procesos cinéticos. Los valores de BEIs son aplicables solamente si la toma de muestra se realiza en el momento especificado (ACGIH, 1993).

En muchas ocasiones, cuando el nivel del determinante cambia rápidamente o cuando hay acumulación, el tiempo al que se hace la toma de la muestra es muy crítico y debe respetarse cuidadosamente. El tiempo en el que se hace el muestreo esta en relación con las diferencias entre las velocidades de absorción y eliminación de los compuestos químicos y sus metabolitos, y de acuerdo con la persistencia de cambios bioquímicos inducidos siguientes:

1. Los determinantes con momento de muestreo *antes de comenzar el turno* (significa después de 16 horas sin exposición), *durante el turno* (significa las dos últimas horas de exposición) se eliminan rápidamente con una vida media menor de 5 horas. Estos determinantes no se acumulan en el organismo y por lo tanto el momento de muestreo es crítico con los períodos de exposición y postexposición.
2. Los determinantes con momento de *muestreo al comienzo de la semana de trabajo* o *al final de la semana de trabajo* (significa con dos días sin exposición o después de cuatro o cinco días consecutivos de trabajo sin exposición, respectivamente) se eliminan con vidas medias superiores a las 5 horas. Estos determinantes se acumulan en el organismo durante la semana de trabajo; por lo tanto, el momento de muestreo es crítico en relación con exposiciones anteriores. Para los compuestos químicos con eliminación multifase, el momento se da en relación con la exposición en el día de trabajo (turno) así como con la exposición de la semana.
3. Los determinantes con momento de muestreo *no crítico* u *opcional*, tienen vidas medias de eliminación muy largas y se

acumulan en el organismo durante años, y en algunos durante toda la vida. Después de un par de semanas de exposición, los especímenes para medir estos determinantes se pueden tomar en cualquier momento.

Como especímenes biológicos se recomiendan sangre, orina y aire exhalado. Cada uno de ellos tienen causas distintas de variabilidad que afectan al nivel del determinante en el espécimen. No se recomiendan por ahora otros especímenes como pelo y uñas.

1.4.3.1.1. SANGRE

Con respecto a los valores de los análisis de sangre la relación plasma-eritrocito y la distribución de algunos determinantes entre los constituyentes de la sangre pueden afectar el resultado de algunas medidas. Por lo tanto, se debe especificar si el análisis hay que realizarlo en sangre total, plasma, suero o hematíes. Se debe tener en cuenta la unión a proteínas de algunos determinantes a la hora de seleccionar el método analítico. Para la medida de productos químicos volátiles hay que tener en cuenta la diferencia de concentración entre la sangre arterial y venosa, inducida por la absorción o aclaramiento pulmonar. Mientras no se indique lo contrario, los BEIs para productos químicos volátiles se refieren a la sangre venosa y no se puede aplicar a medidas realizadas en una toma de sangre capilar, puesto que ésta representa principalmente sangre arterial.

1.4.3.1.2. ORINA

Con relación a los valores de los análisis de orina, lo más importante de señalar es la variación con el volumen de ésta. Medidas de la velocidad de eliminación del compuesto en la orina proporcionan generalmente una información más precisa. Sin embargo, la recogida de la orina durante el tiempo necesario dificulta en la práctica esa medida. Una simple medida de la concentración puede proporcionar información de la exposición, pero la medida cuantitativa de la exposición se ve disminuida por la variabilidad de la velocidad de eliminación urinaria. La concentración urinaria relativa a la excreción del soluto corrige en alguna medida la fluctuación de la eliminación urinaria. Los BEIs para los

determinantes cuya excreción depende de la eliminación urinaria se da en relación con la excreción de creatinina. Sin embargo, algunos determinantes se excretan por difusión, siendo en este caso inadecuado el ajuste en relación con los solutos urinarios. Los BEIs se dan en concentración. Las muestras de orina muy diluidas o muy concentradas generalmente no son adecuadas para el control y debe tomarse una nueva muestra.

1.4.3.1.3. AIRE EXHALADO

Con respecto a los valores de aire exhalado son críticos los cambios rápidos de la concentración con el tiempo; además la concentración cambia durante la fase de espiración. Por lo tanto, se especifica el muestreo en la última parte del aire espirado (que generalmente representa el aire alveolar), o en la fase media del aire espirado. En general, durante la exposición las concentraciones de contaminantes son más pequeñas en el primer muestreo, que en el segundo, y en la postexposición la concentración en la fase media del aire espirado es del orden de dos tercios de la última parte del aire espirado. Las muestras de aire exhalado tomadas de trabajadores con la función pulmonar alterada no son válidas para la valoración de la exposición.

Dado el interés de este espécimen para el estudio del anestésico objeto de nuestro trabajo, isoflurano, vamos a profundizar en sus características y peculiaridades.

1.5. AIRE EXHALADO

1.5.1. ANTECEDENTES

En general, los anestésicos inhalatorios se eliminan, parcialmente, por vía respiratoria sin haber sufrido biotransformación. Resulta por tanto interesante el uso del aire exhalado para el control biológico de exposición o acumulación que completará la valoración ambiental de la exposición a vapores anestésicos, particularmente en el caso del isoflurano ya que se elimina en más del 95 % por

esta vía. Es importante pues, el desarrollo de metodologías analíticas y procedimientos de captación para el análisis de isoflurano en aire exhalado.

La historia del análisis de compuestos químicos en el tracto respiratorio se remonta a 1874, cuando Anstie estudió la eliminación del alcohol etílico por vía respiratoria. A medida que se han desarrollado técnicas analíticas más potentes, ha sido posible la determinación de más compuestos, lo que ha permitido caracterizar hasta 100 especies químicas en el aire respiratorio humano (Krotoszynski y cols., 1977).

Aunque en la mayoría de los casos no se conoce con precisión la ruta metabólica por medio de la cual están presentes en el aire exhalado estos compuestos, se han observado correlaciones entre el incremento de la concentración de ciertos compuestos en aire exhalado y alteraciones del organismo tales como diabetes, cirrosis, enfermedades renales, modificaciones en la ovulación, etc. Este hecho introduce la posibilidad de utilizar el análisis del aire exhalado respiratorio, para el diagnóstico clínico (Manolis, 1983).

El uso más extendido del análisis respiratorio con fines clínicos, es la determinación de acetona en relación con la diabetes, ya que junto con el análisis de glucosa, permite establecer una categorización más amplia, contribuyendo de esta forma a establecer en cada caso el tratamiento más adecuado (Rooth y cols., 1966; Barnett y cols., 1969).

En pacientes urémicos, se han detectado concentraciones elevadas de dimetil y trietilamina en aire exhalado, que descienden a niveles normales después de diálisis renal (Simenhoff y cols., 1977). También se ha detectado un incremento significativo de la concentración en aire exhalado de sulfuro de dimetilo, mercaptanos y ácidos grasos en sujetos con cirrosis, cuando se comparan con sujetos normales (Manolis, 1983).

La presencia de metano en aire exhalado de un sujeto se puede relacionar con una neoplasia de intestino (Haines y cols., 1977). La de etano y pentano, con un incremento en la peroxidación de los lípidos inducida por compuestos químicos

(Frank y Durck, 1983; Moscarella y cols., 1984). La existencia de piridina y metilpiridina en aire exhalado, como compuestos volátiles de la saliva, se relacionan con periodontitis severas o moderadas (Kostelc y cols., 1980). Gordon y colaboradores, en 1985, estudiaron el aire exhalado en 12 pacientes que padecían cáncer de pulmón, comparándolo con el de un grupo control de 17 personas, encontrando compuestos volátiles con suficiente poder diagnóstico como para diferenciar ambos grupos (Gordon y cols., 1985).

Algunas drogas y sus metabolitos pueden ser excretadas por vía pulmonar como el disulfiram, que tras su metabolización es eliminado en forma de sulfuro de carbono por vía respiratoria o el delta, 9, tetrahidrocannabinol que ha sido detectado en el aire exhalado, a pesar de la rapidez con la que disminuye su presencia en este medio (Manolis, 1983). También se ha aplicado esta técnica para la detección de consumidores de inhalantes (Periago y Luna, 1992).

La eliminación por vía respiratoria de compuestos químicos ha permitido especular con la posibilidad de utilizar este espécimen para el control biológico de exposición a compuestos químicos volátiles en el ámbito laboral (Periago, 1991; Periago y cols., 1993a; Periago y cols., 1994; Ljungkvist y Nordlinder, 1995), o en otros, tales como el clínico o toxicológico-forense; un ejemplo bien conocido de este último es la determinación de alcohol en aire espirado que habitualmente se realiza a conductores.

Entre las ventajas que puede ofrecer este tipo de determinación se pueden destacar las siguientes:

- a) En la mayoría de los casos los factores que determinan el fenómeno son de tipo físico o físico-químico, los cuales permanecen más invariables entre individuos.
- b) El indicador químico aparece rápidamente en el aire exhalado y no es necesario esperar horas o semanas para que éste aparezca.

- c) El análisis se puede realizar mediante cromatografía de gases o técnicas afines, lo que permite cuantificar pequeñas cantidades, analizar simultáneamente diversas especies químicas y eliminar, prácticamente, la posibilidad de interferencias, por lo que es una determinación muy específica. También permite utilizar la metodología analítica de compuestos químicos en aire, generalmente muy bien conocida en Toxicología Laboral.
- d) Se pueden tomar varias muestras consecutivas con rapidez.
- e) Se puede observar al sujeto mientras se toma la muestra, comprobando si se siguen las instrucciones específicas.
- f) Es muy poco probable la existencia en el aire exhalado de progenitores ajenos al ambiente laboral para el analito a determinar, lo que no siempre se puede asegurar en las determinaciones indirectas de metabolitos.
- g) Se utiliza una técnica de muestreo no invasiva y por tanto, bien aceptada por la población.

Entre los factores que pueden influir en la concentración de compuestos químicos en el aire exhalado se pueden citar:

El ejercicio físico, que puede modificar la velocidad de entrada y eliminación de xenobióticos en el organismo (Droz y Fernández, 1977; Veulemans y Masschelein, 1978).

Las interferencias debidas a compuestos químicos no relacionados con el ambiente laboral. Así, por ejemplo, la acetona procedente de enfermos con diabetes severa no tratada puede ser confundida con la procedente de exposiciones laborales. El monóxido de carbono en el caso de fumadores invalida la posibilidad de utilizar este indicador biológico de la exposición al diclorometano. En general, según el compuesto químico que estemos investigando, habría que tomar

precauciones en relación con posibles interferencias procedentes del azúcar, tabaco, pastas dentífricas, desinfectantes, etc (Money y Gray, 1989).

También se han descrito diferencias significativas entre la velocidad de absorción de xenobióticos dependientes del sexo (Nomiya y Nomiya, 1974), naturalmente, esto puede afectar al tiempo de saturación y velocidad de eliminación. Un factor que puede contribuir a la velocidad de saturación del compartimento formado por la sangre y fluidos extracelulares es su volumen, siendo este de 75 ml/kg de peso para los hombres, mientras que para las mujeres es de 67 ml/kg de peso. Teniendo en cuenta que se pueden dar diferencias de peso entre sexos de hasta un 100 %, también pueden ser diferentes las cantidades de xenobiótico en este compartimento tras una exposición similar.

La obesidad, sobre todo en el caso de compuestos orgánicos, también puede influir en la concentración en aire exhalado, ya que la acumulación en tejido graso condiciona la eliminación respiratoria de los mismos.

1.5.2. BASES FISIOLÓGICAS DEL ANÁLISIS RESPIRATORIO

La base fundamental sobre la que se apoya el análisis respiratorio es el equilibrio que se produce entre el aire alveolar y la sangre pulmonar. La sangre tarda aproximadamente 0.75 segundos en pasar a través de los capilares alveolares y aunque los gases o vapores deben difundir a través de la membrana, tejido conectivo y endotelio capilar, la difusión pulmonar es muy rápida, completándose en 0.3 segundos. Ello es debido a que superficie alveolar del pulmón humano oscila entre 50 y 100 m² y tiene un espesor inferior a 0.5 μ en muchos sitios. Ambas circunstancias favorecen la difusión, ya que según la ley de Fick, el volumen de gas por unidad de tiempo que se moviliza a través de una membrana de tejido (F) es directamente proporcional a la superficie de dicha membrana (A) y a la diferencia de presiones parciales entre ambos lados (P₁, P₂), pero inversamente proporcional al espesor de la misma (L) (West, 1989).

$$F_{\text{gas}} = \frac{A}{L} \cdot D \cdot (P_1 - P_2)$$

Esta ley está formulada en términos de gradiente de concentraciones, pero en este contexto es preferible usar presiones parciales, ya que ambas están relacionadas por la ley de Henry. El coeficiente de difusión (D), dependerá de la estructura de la membrana y de la especie de gas, siendo directamente proporcional a la solubilidad del gas en la membrana e inversamente proporcional a la raíz cuadrada de su peso molecular.

Una vez que los vapores del compuesto llegan a los pulmones, el equilibrio entre aire alveolar y sangre puede considerarse instantáneo. De tal forma que la relación entre las concentraciones del mismo en sangre pulmonar y aire alveolar serán bastante próximas a los coeficientes de partición sangre-aire estudiados *in vitro*. Así, en todo momento hay un equilibrio entre las presiones parciales del compuesto en aire alveolar y la sangre arterial que abandona los pulmones para la perfusión tisular. La presión parcial del compuesto en aire exhalado puede ser una medida válida de la presión parcial en sangre arterial.

Durante la eliminación, cuando la presión parcial del compuesto inspirado es nula, la presión parcial en los tejidos es la misma que en la sangre venosa local y su valor es superior a la existente en la sangre arterial. Por ello, el mejor índice del nivel del compuesto en los tejidos es la presión parcial en la sangre venosa local, es decir, en la vena yugular, en el caso de los compuestos con acción sobre el sistema nervioso central o en sangre venosa hepática, en el caso de compuestos con acción hepatotóxica. Sin embargo, las estimaciones de los niveles del compuesto en los tejidos normalmente están basados en el muestreo de sangre venosa tomada del antebrazo y este análisis no tiene que reflejar necesariamente la presión parcial en sangre venosa local. Y esto es cierto sobre todo, en el caso de compuestos con un coeficiente de partición líquido-sangre elevado, puesto que, en este caso, la diferencia entre la presión parcial en los tejidos ricos en grasa o tejido muscular puede ser bastante considerable.

Así pues, el muestreo alveolar puede dar una estimación válida de la presión parcial en la sangre arterial y, bajo ciertas circunstancias, de la sangre venosa mixta, pero éstas estimaciones no lo son nunca de la presión parcial en un tejido particular.

Al finalizar la exposición laboral, la concentración en aire inspirado del compuesto es nula y su presión parcial alveolar dependerá del flujo cardiaco, la ventilación pulmonar y la solubilidad. La relación existente entre la ventilación alveolar y la perfusión o flujo sanguíneo, tendrá mucha importancia para determinar las velocidades a las que es conducido y eliminado el compuesto del pulmón.

En la figura 1.4 se representa un esquema del alveolo pulmonar. Si consideramos el periodo de postexposición, cuando la concentración del compuesto en el aire inhalado es nula, se puede establecer un balance de materia sencillo en la región alveolar, una vez alcanzado el equilibrio, en los siguientes términos:

$$P_V \cdot \dot{Q} \cdot I = P_A \cdot \dot{V} + P_A \cdot \dot{Q} \cdot I$$

Simplificando y reduciendo, se obtiene la siguiente expresión matemática conocida como la ecuación de Fahri (Wilson, 1986):

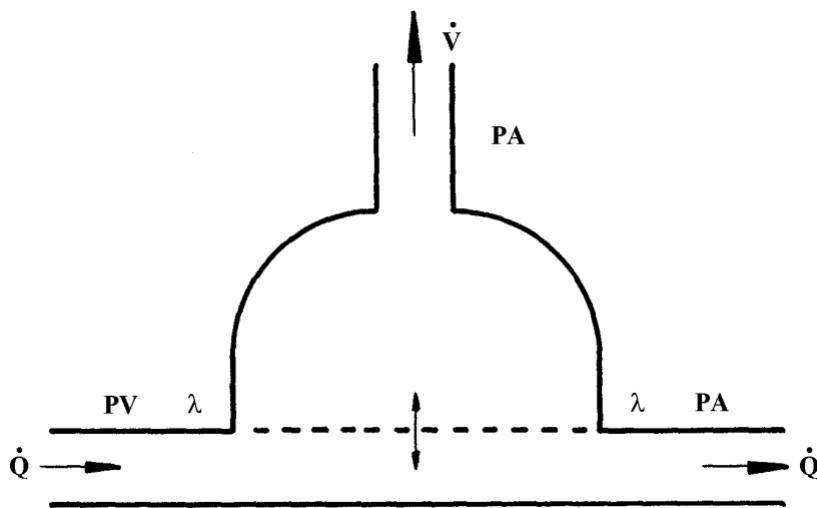
$$\frac{P_A}{P_V} = \frac{I}{\dot{V}/\dot{Q} + I}$$

Siendo P_A la presión parcial del compuesto en aire alveolar que siempre está en equilibrio con la de sangre arterial que abandona el pulmón, P_V es la presión parcial del compuesto en sangre venosa mixta y λ es el coeficiente de solubilidad o coeficiente de partición sangre-gas, definido como el número de mililitros de gas o vapor (medidos a la temperatura ambiente) que se disolverán en un mililitro de sangre a la presión parcial de una atmósfera.

Los valores estándar de \dot{V} y \dot{Q} en personas normales aproximadamente pueden oscilar entre 5.25 l/min y 5 l/min, respectivamente, lo que daría un valor de \dot{V}/\dot{Q} de 1.05. Este valor total puede tener variaciones interindividuales que aproximadamente oscilan entre 1 y 0.7 (Wilson, 1986). Así mismo, éste valor es diferente entre las distintas regiones pulmonares, ya que no todos los alveolos son

ventilados y perfundidos de forma similar, y el valor de \dot{V}/\dot{Q} puede variar desde 0.63, en la base del pulmón, hasta 3.3 en el vértice (West, 1989).

En general, la influencia debida a la variación interindividual de \dot{V}/\dot{Q} en el cociente PA/PV, carece prácticamente de significado dentro del rango normal antes mencionado. Sin embargo, la relación ventilación/perfusión puede verse influenciada por el ejercicio físico. Esta relación es más homogénea durante un ligero ejercicio que en reposo y, por tanto, las muestras de aire exhalado final tomadas durante la realización de un ejercicio moderado, pueden reflejar mejor la concentración alveolar.



PA: Presión parcial del disolvente en el alveolo o en la sangre arterial que abandona el pulmón.

PV: Presión parcial del disolvente en sangre venosa mixta.

λ : Solubilidad en sangre o coeficiente de partición sangre/gas del disolvente.

\dot{V} : Ventilación alveolar.

\dot{Q} : Gasto cardíaco.

Fig. 1.4. Esquema de un alveolo pulmonar.

A medida que los compuestos tengan mayor coeficiente de partición, la influencia de la relación ventilación/perfusión en el cociente PA/PV es menos significativa, de tal forma que para valores de λ superiores a cinco en condiciones de equilibrio, este cociente alcanza valores que oscilan entre 0.83 y 0.87 para el máximo intervalo de variaciones \dot{V}/\dot{Q} , fijado anteriormente. Kelman, desarrolla un modelo computerizado, basado en la aplicación de la fórmula de Farhi, en el cual estudia la relación entre las presiones parciales en el aire alveolar y sangre venosa mixta para un amplio intervalo de coeficientes de partición (Kelman, 1982). El efecto de la relación ventilación/perfusión se calcula aplicando la fórmula a cada una de las nueve secciones del modelo de pulmón de West (West y Dollery, 1960). En la figura 1.5 se representa el efecto calculado en un corto periodo de hiperventilación (tres respiraciones al doble del volumen corriente) seguidas por un periodo de apnea, en el que se mantiene la respiración interrumpida. Manteniendo la respiración durante 8 ó 10 segundos después de realizar la hiperventilación, se pueden alcanzar valores de PA/PV superiores a 0.95 para un disolvente con coeficiente de partición $\lambda = 5$.

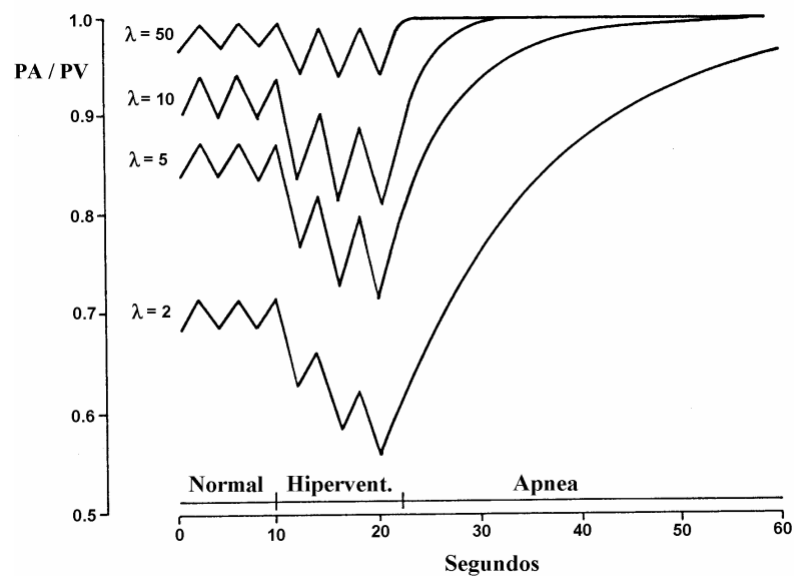


Fig. 1.5 Efecto de la hiperventilación/apnea en relación con las presiones parciales alveolar (PA) y venosa (PV) de un compuesto, en función del coeficiente de partición. (Tomada de Kelman, 1982).

El ejemplo descrito en la figura 1.5 está referido a un individuo en reposo y representa el caso más desfavorable, puesto que en la mayoría de las circunstancias laborales este equilibrio se puede alcanzar más rápidamente ya que, si bien un ejercicio moderado incrementará, tanto la ventilación pulmonar, como el gasto cardiaco, éste último podría incrementar la velocidad de equilibrio de la sangre venosa con el aire alveolar, durante el periodo en que se mantiene la respiración interrumpida.

En la figura 1.6, se muestra la respuesta de la presión parcial del compuesto en aire alveolar durante un periodo en que se mantiene la respiración interrumpida, al final de un periodo de ventilación normal. Como cabe esperar, el equilibrio entre las presiones parciales alveolar y venosa del compuesto se alcanzará más rápidamente, en función del coeficiente de partición sangre/gas del mismo. Evidentemente, cuanto menor sea el volumen pulmonar retenido durante el periodo de apnea, este equilibrio se alcanzará más rápidamente, aunque esta operación es difícil de conseguir en individuos no entrenados.

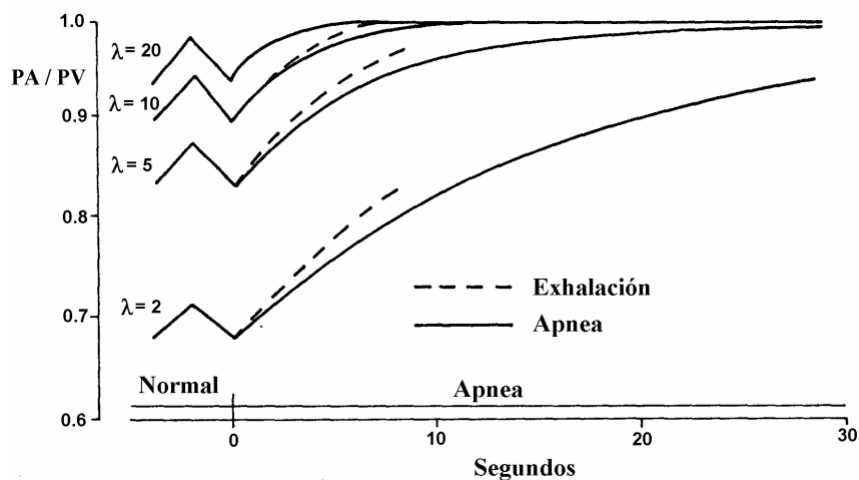


Fig. 1.6. Relación entre las presiones parciales alveolar (PA) y venosa (PV) durante un periodo de apnea o en una exhalación forzada, en función del coeficiente de partición. (Tomada de Kelman, 1982).

Sin embargo, con una exhalación continuada, al final de un periodo normal de ventilación, como se indica en la línea de puntos de la figura 1.6, los compuestos con un coeficiente de partición superior a cinco, alcanzan valores de presión parcial en aire alveolar del orden del 95 % de la presión parcial en sangre venosa y para los que tengan coeficientes de partición superiores a 10, las presiones parciales son iguales.

La línea de puntos se interrumpe al cabo de 8 segundos que es el tiempo de duración de una exhalación prolongada. Esta línea representa la técnica normal para el muestreo alveolar cuando el sujeto hace una exhalación prolongada siguiendo la técnica de Haldane-Priestley, es decir, exhalando a través de un tubo y tomando una muestra al final de la misma. Con este procedimiento se pueden tomar muestras de aire exhalado que contengan una presión parcial del compuesto equivalente al 95 % de la presión parcial del mismo en sangre venosa, para compuestos con solubilidad en sangre superiores a cinco.

En el caso de compuestos con menos solubilidad, el equilibrio entre las dos presiones parciales sólo se puede alcanzar manteniendo la respiración durante un periodo de tiempo, antes de obtener la muestra.

También se debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzcan variaciones en la concentración de un compuesto en el aire exhalado debidas a procesos de absorción-desorción en las vías respiratorias y el pulmón. Estos tejidos constituyen un sistema dinámico y están sujetos a variaciones ambientales con fluctuaciones de temperatura y presión que pueden producir alteraciones en la concentración del compuesto en aire, debido a procesos de adsorción, de difícil predicción. Así, se ha sugerido que la acetona, que es muy soluble en agua, se puede disolver en la saliva y en el epitelio del tracto respiratorio superior y cuando el aire pasa sobre este durante la espiración, se puede desorber parcialmente y por tanto la concentración en el aire exhalado podría ser diferente a la del aire alveolar.

1.5.3. NORMALIZACIÓN DE LAS MUESTRAS DE AIRE EXHALADO

Es muy importante la estandarización de la muestra de aire exhalado, tanto en lo referente al tipo de muestra, como al momento más adecuado para tomarla. En relación con el primer aspecto, cabe distinguir entre muestras de aire exhalado mezclado, que es una mezcla de aire alveolar y de aire ambiental retenido en el volumen muerto del sistema respiratorio (boca, nariz, faringe, tráquea y bronquios) y aire exhalado final que prácticamente es aire alveolar.

El aire mezclado, puede utilizarse para análisis cualitativos o como indicativo de exposición a los compuestos químicos investigados, pero no es recomendable su uso con fines cuantitativos, ya que contiene una proporción de aire alveolar diluida en aire procedente del volumen muerto y por tanto una concentración del compuesto muy variable.

La utilización del aire alveolar ofrece mayores ventajas para ser utilizado como un indicador biológico cuantitativo. El perfil de la concentración de un compuesto en el aire respiratorio exhalado, tal como se describe en la figura 1.7, permite distinguir 3 fases: al inicio de la espiración aparece la fase I, en la cual el aire no contiene compuesto o sólo trazas del mismo. Esta fase viene seguida por un incremento rápido en la concentración del compuesto, correspondiente a la fase II, este incremento va decayendo lentamente conforme se va exhalando aire alveolar. En la fase III, es donde se alcanza la meseta alveolar, esta fase tiene un ligero gradiente que puede atribuirse a la continua liberación de vapor del compuesto desde el alveolo. La caída rápida de la concentración que sigue a esta última fase, corresponde a la inhalación de aire limpio.

Este modelo de exhalación, que ha sido comprobado experimentalmente para diversos compuestos (Lovett y cols., 1979; Wilson y Ottley, 1981), puede ser útil para el diseño de un método de captación de aire alveolar. Como se puede observar la captación de aire realizada, por ejemplo, durante la fase II, no refleja adecuadamente la concentración en aire alveolar, que se debería obtener en la fase III de la exhalación.

Una muestra de 200 ml de aire exhalado tomada en la última parte de la exhalación generalmente proporcionará una muestra válida de aire alveolar. Por esta razón, se ha de diseñar sistemas que permitan asegurar este tipo de captación.

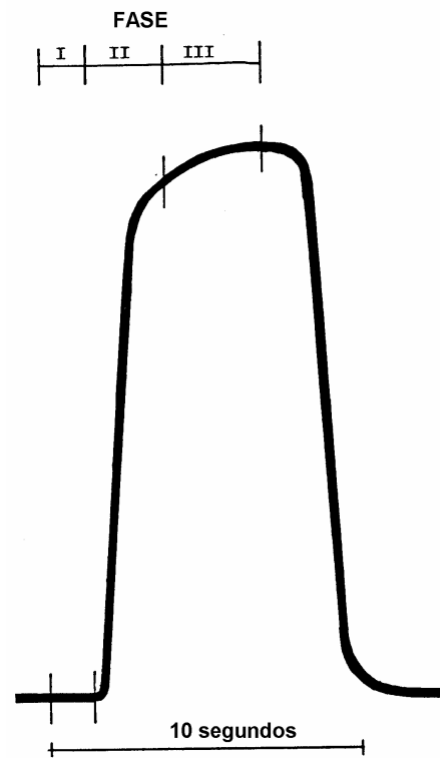


Fig. 1.7. Perfil de concentración de un compuesto en aire exhalado durante una exhalación sencilla. (tomada de Wilson, 1986).

En relación con el momento más adecuado de tomar la muestra se ha de buscar una solución de compromiso ya que hemos de tener en cuenta diversos aspectos tales como:

- El tipo de compuesto químico.
- Las posibilidades de detección que nos permite la técnica analítica.

- La operatividad del procedimiento.

Las características químicas del compuesto químico investigado tienen mucha importancia, ya que sus mecanismos de distribución y eliminación podrán condicionar su muestreo. Cuando se trata de compuestos liposolubles la estrategia del muestreo puede estar orientada a la búsqueda del grado de acumulación, para lo cual sería conveniente tomar la muestra al final de un periodo semanal de exposición, más concretamente al iniciar la última jornada de trabajo, para determinar el compuesto acumulado en tejido graso durante la semana.

Por otro lado, las determinaciones realizadas al final de la exposición han de estar muy controladas puesto que la mayoría de los compuestos tienen una fase de eliminación rápida al finalizar la exposición y se debe realizar un control riguroso del tiempo en que se hace la toma de muestra en relación con la finalización de la misma.

Finalmente, cuando se realizan muestreos de aire exhalado durante la jornada de trabajo, es decir, inhalando aire contaminado, obtendremos resultados que no son comparables con los obtenidos una vez finalizada la exposición, ya que los mecanismos del equilibrio alveolar son diferentes cuando se inhala aire contaminado o limpio, como se ha explicado anteriormente.

Durante el periodo de exposición, la concentración en aire irá aumentando con mayor o menor intensidad, para estabilizarse durante la primera hora de exposición en el caso de compuestos con un elevado índice de metabolización y solubilidad. En los compuestos poco metabolizados, este crecimiento sigue una función exponencial creciente. Por tanto, según el grado de metabolización, el instante en que se tome la muestra, en relación con el inicio de la exposición, puede tener una notable influencia en el valor obtenido, ya que, mientras en compuestos con elevado grado de metabolización este valor es prácticamente independiente del momento de la toma de muestra, para disolventes poco metabolizados puede ir aumentando durante todo el periodo de exposición.

Otro aspecto a tener en cuenta al establecer una estrategia de muestreo es la capacidad de detección de la técnica analítica que se vaya a utilizar, puesto que la concentración de la muestra será diferente según el instante en que se tome esta. Como se ha indicado anteriormente, durante el periodo de exposición, los valores más elevados de concentración serán al finalizar la exposición o durante el último tercio de la misma. Una vez finalizada esta, los valores más elevados se obtendrán en el periodo de tiempo inmediatamente posterior al cese de la exposición, para decrecer exponencialmente hasta periodos de eliminación lenta, procedente fundamentalmente de la fracción acumulada en tejido graso.

En esta última fase o al inicio de la siguiente exposición, es cuando los valores de la concentración del disolvente en aire exhalado alcanzan los valores más bajos, y por lo tanto, cuando más difícil resulta su detección y cuantificación. Por el contrario, en los periodos de tiempo inmediatamente anterior y posterior a la finalización de la exposición es cuando la concentración en aire exhalado alcanza sus valores máximos y por tanto es más fácil su evaluación bajo el punto de vista analítico. No obstante, las determinaciones realizadas al inicio de la jornada pueden optimizarse si se realizan al inicio de la última jornada semanal de trabajo puesto que así se determina la máxima acumulación, ya que esta se va incrementando diariamente y por tanto es presumible esperar la mayor concentración en aire exhalado en ese instante.

En cualquier caso, puede resultar de enorme interés el diseño de sistemas que permitan enriquecer la muestra a analizar, puesto que así se puede ampliar la capacidad de detección de la técnica analítica.

Finalmente, hay que tener en cuenta la operatividad de la estrategia de muestreo, que puede estar muy condicionada por los ciclos de trabajo-descanso, horario, etc.

Todas esas variables obligarán a plantear la estrategia de muestreo más adecuada dentro de los límites que marca la posibilidad real de llevarla a cabo e intentando conjugar cuestiones tan diferentes como las mencionadas, que abarcan aspectos fisiológicos, analíticos, técnicos y operativos.

No obstante es muy importante, en cualquier caso, fijar y controlar las variables antes enunciadas puesto que el resultado del muestreo estará condicionado por ellas. Una de las mayores dificultades actuales es la imposibilidad de comparar los resultados obtenidos en diferentes muestreos, debido a que se han utilizado estrategias diferentes. Este aspecto cobra mayor importancia cuando se intentan comparar los valores obtenidos en un control biológico con los límites biológicos de exposición previamente establecidos, puesto que es necesario utilizar el mismo procedimiento operativo que el seguido para fijar dicho límite.

El objetivo principal ha sido el diseño y realización experimental de un programa de control ambiental y biológico de la exposición a un anestésico inhalatorio del personal de quirófano. El estudio se ha llevado a cabo con el 1-cloro-2,2,2 trifluoroetil difluorometil éter, isoflurano, que es el vapor anestésico inhalatorio más utilizado actualmente en España (Merino, 1988).

Las condiciones específicas del muestreo ambiental de quirófanos han aconsejado el desarrollo de una metodología basada en la utilización de muestreadores pasivos por difusión molecular, ya que permiten mucha mayor autonomía en su utilización y muy poca atención durante el muestreo.

Las características de este compuesto permiten suponer que el espécimen biológico más adecuado en este caso es el aire exhalado, por lo que se ha centrado el control biológico en dicho medio.

El desarrollo experimental se concreta en los siguientes aspectos:

1. Generación de una atmósfera controlada de concentración conocida de isoflurano, a nivel de laboratorio, capaz de reproducir condiciones ambientales variables de concentración y humedad.
2. Validación en atmósfera controlada, a nivel de laboratorio, de los muestreadores pasivos por difusión que se utilizarán en el muestreo personal de la concentración ambiental de isoflurano.
3. Validación en atmósfera controlada, a nivel de laboratorio, del sistema de captación de aire exhalado bajo condiciones variables de concentración y humedad relativa.
4. Optimización de la estrategia de muestreo biológico mediante un estudio de eliminación.

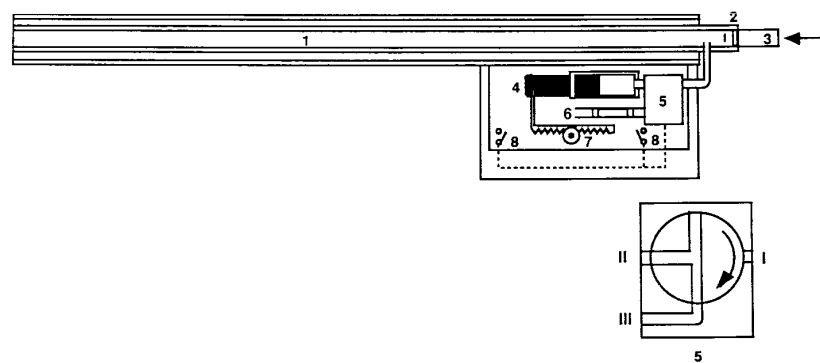
5. Control ambiental y biológico de una población laboralmente expuesta a vapores de isoflurano en quirófano.
6. Estudio de las diferentes variables asociadas a esa actividad laboral y a su posible influencia en la contaminación ambiental.
7. Estudio de la correlación entre los parámetros ambientales y biológicos de la población estudiada, para la determinación de un índice biológico.

3.1. INSTRUMENTAL

3.1.1. SISTEMA DE CAPTACIÓN DE AIRE EXHALADO

El prototipo diseñado para la captación de aire exhalado está constituido por un tubo de Haldane-Priestley modificado, para poder concentrar alícuotas de aire exhalado, procedente de una o varias exhalaciones (Periago, 1991).

Tal como se describe en la figura 3.1, el sistema está basado en la posibilidad de invertir el giro del motor que acciona la jeringa, con lo que ésta puede realizar alternativamente movimientos de aspiración de aire exhalado recogido en el tubo de aluminio e impulsión hacia el tubo adsorbente, mediante el cambio automático de la posición de la válvula de tres vías.



(1) Tubo de aluminio calorifugado; (2) Válvula antirretroceso; (3) Tubo de cartón desechable; (4) Jeringa; (5) Válvula de tres vías; (6) Tubo adsorbente; (7) Motor; (8) Interruptores finales de carrera.

Fig. 3.1. Esquema del sistema de captación de aire exhalado.

El sistema de captación de aire exhalado consta de las siguientes partes:

-Tubo de aluminio. Este tiene 1 m de longitud y 26 mm de diámetro, y está conectado a una boquilla para poder insertar un tubo de cartón desechable. Tiene una válvula que se abre al exhalar aire a través del sistema y se cierra al finalizar la exhalación. El tubo está calorifugado y recubierto por una camisa aislante de 15 mm de espesor que permite mantener en el interior una temperatura de 40-45 °C.

-Válvula de tres vías. Esta válvula está conectada a:

- I. Extremo del tubo de Haldane-Priestley donde está colocada la boquilla (aproximadamente a 5 cm de la misma).
- II. Jeringa de gases de 50 ml instalada en un sistema de cremallera que permite el llenado y vaciado de la misma.
- III. Tubo adsorbente.

-Mecanismo de control de la válvula de tres vías. Según se detalla en la figura 3.2, este mecanismo permite abrir las vías 1 y 2 durante la etapa de aspiración, en la que el aire exhalado recogido se hace pasar desde el tubo de Haldane-Priestley hasta la jeringa, manteniendo la vía 3 cerrada. En una segunda etapa se mantienen abiertas las vías 2 y 3 para hacer pasar el aire exhalado aspirado en la etapa anterior desde la jeringa al tubo adsorbente, manteniendo cerrada la vía 1.

-Motor eléctrico y reductora. Mediante el mismo se mueve la cremallera a la que está conectada la jeringa. Está dotado de un inversor de giro que permite aspirar aire del tubo de Haldane-Priestley o impulsarlo para hacer pasar este aire a través del adsorbente.

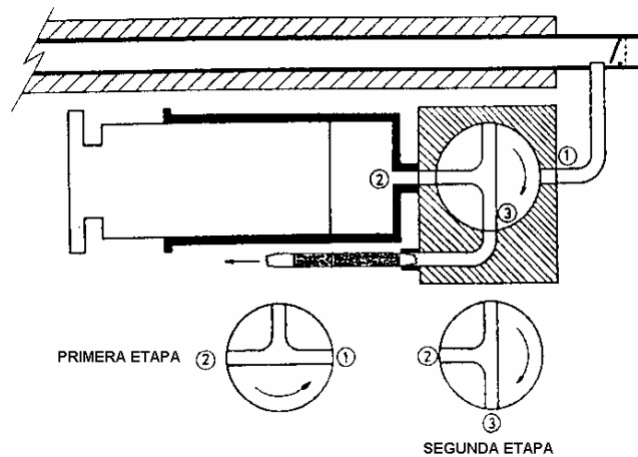


Fig. 3.2. Esquema de funcionamiento de la válvula de tres vías.

- Dispositivos de final de carrera.** Estos mecanismos invierten automáticamente el giro del motor al finalizar el recorrido de la cremallera gobernando, simultáneamente, el control de la posición de la válvula de tres vías.
- Contador de carreras.** Mediante el mismo es posible contabilizar el número de repeticiones del proceso completo de aspiración-impulsión.
- Mando a distancia.** Este mando permite repetir la secuencia de aspiración-adsorción automáticamente o paso a paso.

El sistema de captación de aire exhalado utilizado en este trabajo, permite un amplio abanico de modalidades en cuanto a la toma de muestras.

Este sistema de captación nos permite la posibilidad de tomar volúmenes de aire en el intervalo de 100 a 300 ml por exhalación, sin diferencias significativas en

la concentración del compuesto en aire exhalado (Periago y cols., 1992a). Al mismo tiempo este sistema recoge la fracción de aire más representativa de la alveolar.

También recoge la muestra en un adsorbente sólido, lo que ofrece una doble ventaja, por un lado la concentración de la misma durante la captación y en segundo lugar la seguridad de su transporte y almacenamiento. Las muestras consecutivas de aire exhalado son lo suficientemente repetitivas, como para tomar el valor medio de las mismas, durante un periodo discreto de tiempo (Periago y cols., 1992b).

El sistema descrito, permite recoger muestras repetidas de la misma exhalación o de exhalaciones sucesivas, que se pueden recoger en el mismo lecho adsorbente, lo que hace posible obtener muestras cada vez más concentradas, permitiendo enriquecer la muestra recogida en el tubo adsorbente, hasta alcanzar la cantidad que precise el método analítico, por ello el límite de detección global del sistema es variable.

Por último, este sistema permite la utilización de tubos de captación, rellenos de adsorbentes capaces de ser analizados mediante desorción térmica, lo cual puede aumentar notablemente la cantidad de analito a determinar, ya que en este caso se realizaría un análisis de toda la muestra adsorbida (Periago y cols., 1993b).

3.1.2. ATMÓSFERAS CONTROLADAS

Se trata de un sistema para la generación de atmósferas de isoflurano de concentraciones conocidas. Se ha utilizado en la preparación de los tubos patrón para la calibración de los métodos analíticos, validación de los muestreadores pasivos y validación del sistema de captación de aire exhalado.

3.1.2.1. INSTALACIÓN DE ATMÓSFERA CONTROLADA

La instalación, cuyo esquema se recoge en la figura 3.3, consta de las siguientes partes:

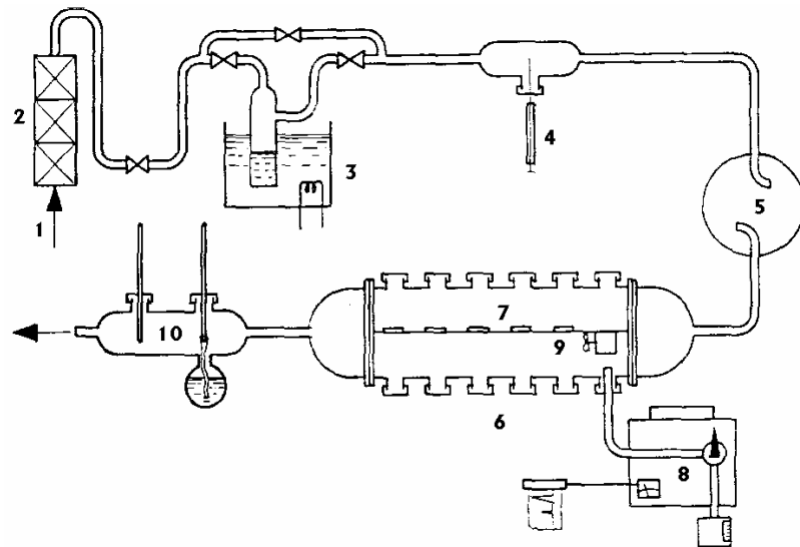
- Sistema de purificación de aire comprimido.** Esta se realiza mediante un doble filtro de carbón activo y gel de sílice, que garantiza la ausencia de compuestos orgánicos y una humedad prácticamente nula.
- Válvula de aguja.** Mediante esta válvula se puede regular el caudal total de aire que pasa por el sistema.
- Humidificador.** Mediante este dispositivo se consigue, que la corriente de aire tenga una humedad relativa predeterminada. Esta se consigue mediante un *by pass* que permite el paso de una parte del caudal de aire a través de un recipiente que contiene agua y que está sumergido en un baño termostático. Regulando el caudal de aire que pasa por el mencionado recipiente y la temperatura del baño, se puede controlar la humedad relativa del caudal total de aire.
- Inyector automático de jeringa.** Este mecanismo permite la adición de un flujo másico constante de un contaminante o mezcla de contaminantes, mediante el movimiento del émbolo de una jeringa. La velocidad de inyección es regulable entre 126 ml/min y 0,021 μ l/min, lo que, unido a la posibilidad de utilizar jeringas de diferentes volúmenes, permite obtener una gran variedad de concentraciones. El contenido de la jeringa se inyecta a través de un septum a la línea de aire, si la velocidad de inyección es muy elevada es necesario calentar esta línea en el punto de aplicación de la jeringa para ayudar a la vaporización del líquido.
- Cámara de mezcla.** Es una pequeña esfera en la cual se consigue una mezcla homogénea de aire y contaminante.
- Cámara de muestreo.** Es un cilindro de vidrio de 52 mm de longitud y 14 mm de diámetro, tiene un tabique longitudinal de separación comunicándose las secciones superior e inferior por las tapas

semiesféricas de los extremos. Estas, aunque son desmontables, tienen un ajuste de vidrio esmerilado, que las hace herméticas una vez montadas. Cada una de las tapas tiene en el centro un orificio con cabeza roscada, para conectar la entrada y salida de la corriente de aire contaminado a la cámara.

Un pequeño ventilador instalado en su interior, permite la agitación del aire creando una corriente que se mueve en un circuito en torno al tabique de separación, la velocidad del aire se puede controlar mediante un regulador externo.

A lo largo de la pared exterior, en las zonas situadas encima y debajo del tabique de separación, la cámara dispone de una serie de bocas de vidrio con cabeza roscada y tapón ajustable para poder conectar a la misma cualquier dispositivo o sistema de captación. En una de las bocas de vidrio antes mencionada se instala un termómetro, que permite medir la temperatura del aire en la cámara.

-Conexión al cromatógrafo. Esta se realiza mediante un tubo de vidrio unido por un extremo a una boca de vidrio de la cámara y por otro a la entrada de la válvula de gases del cromatógrafo. Este dispositivo permite realizar inyecciones periódicas de un volumen de 5 ml de aire a la cabeza de la columna cromatográfica, y a partir de aquí se produce la separación de los componentes de la mezcla de contaminantes y la detección de los picos correspondientes. El área de los picos en inyecciones sucesivas, permite controlar la evolución de la concentración de la atmósfera y calcular su precisión en función del tiempo. Para vencer la pérdida de carga del sistema, incluyendo la válvula de gases, se conecta una bomba de aspiración de bajo caudal, en la línea de retorno de la válvula de gases.



(1) Entrada de aire; (2) Filtro; (3) Humidificador; (4) Inyector automático; (5) Cámara de mezcla; (6) Cámara de muestreo; (7) Muestreadores; (8) Cromatógrafo de gases; (9) Ventilador; (10) Sensor de humedad.

Fig. 3.3. Esquema de la instalación de la atmósfera controlada.

-Sistema de medición de humedad. Está instalado a la salida de la cámara de muestreo y básicamente, permite determinar la temperatura seca y húmeda, ésta última mediante un termómetro de bulbo húmedo conectado a una muselina y un depósito auxiliar de agua. La humedad relativa se determina, en función de las dos temperaturas antes mencionadas.

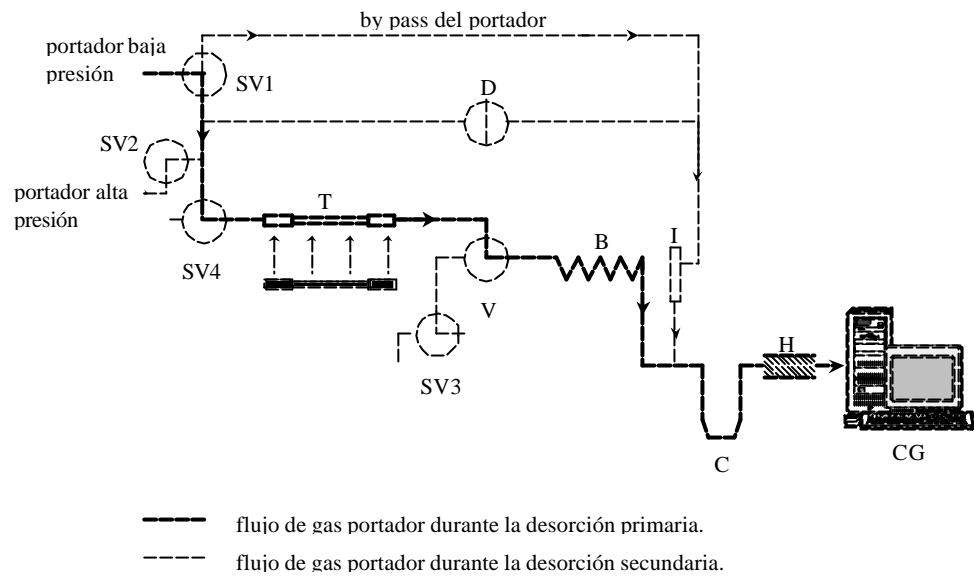
-Medición de caudal. Esta se realiza mediante una bureta graduada de gases, conectada con el tubo de salida del medidor de humedad, lo cual permite calcular en cualquier momento el caudal en la línea.

3.1.3. SISTEMA DE DESORCIÓN TÉRMICA

El sistema de desorción térmica utilizado (*Automatic Thermal Desorption*, ATD-50 de Perkin-Elmer), cuyo esquema se muestra en la figura 3.4, consta fundamentalmente de un soporte giratorio de muestras, un horno de desorción, una trampa fría rellena con 20 mg de Tenax TA capaz de alcanzar una temperatura de $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y calentarse posteriormente hasta una temperatura de $300\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una línea de transferencia calentada conectada al cromatógrafo de gases. La desorción de los tubos adsorbentes se realiza en dos etapas. Una vez que se ha llevado a cabo la purga y el test para la detección de fugas, el tubo se calienta mientras, que a través del mismo, un flujo de gas portador transfiere los vapores desorbidos desde el tubo a la trampa fría. Cuando toda la muestra se ha recogido en la trampa, ésta se calienta rápidamente para desorber los compuestos volátiles adsorbidos, simulando una inyección rápida en la columna a través de la línea de transferencia calentada. La ventaja de este método es que la muestra se inyecta al cromatógrafo en muy pocos segundos, de modo que se obtienen picos estrechos y bien definidos.

Los parámetros que se deben controlar son:

- temperatura de desorción,
- tiempo de desorción,
- presiones, o flujos, de gas portador,
- temperaturas de la trampa y
- tiempos de análisis.



- | | |
|---|--------------------------------------|
| SV1-Válvula de dos vías para el gas portador | SV2-Válvula de presurización |
| SV3-Válvula de purga | SV4-Válvula de aislamiento |
| B-Volumen buffer | D-Transductor diferencial de presión |
| V-Válvula calentada (+ 50 °C / + 150 °C) | CG-Cromatógrafo de gases |
| H-Línea calentada (+ 50 °C / + 150 °C)
(+ 50 °C / + 150 °C) | I-Inyector para calibración |
| C-Trampa fría (- 30 °C / + 30 °C) que puede calentarse hasta + 50 °C / + 300 °C | |
| T-Horno al que se eleva el tubo de muestra desde el soporte giratorio para el test de fugas y la desorción (+ 50 °C / + 300 °C) | |

Fig. 3.4. Esquema del sistema de desorción térmica.

3.1.4. CROMATÓGRAFOS

3.1.4.1. CROMATÓGRAFO DE GASES PARA EL CONTROL DE LA ATMÓSFERA

Para el control de la concentración de isoflurano en las atmósferas generadas se ha utilizado un cromatógrafo de gases *Perkin-Elmer 3920 B* equipado con una columna de acero inoxidable de 2 m de longitud y 1/8 de pulgada de diámetro, rellena de FFAP (free fatty acid phase) al 10 % sobre Chromosorb W-AW 80/10 mallas y un detector de ionización de llama (FID). El área de los picos se determinó con un integrador electrónico (HP 3390-A).

3.1.4.2. CROMATÓGRAFO DE GASES PARA EL ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS AMBIENTALES Y DE AIRE EXHALADO

Se ha utilizado un cromatógrafo de gases *Perkin-Elmer modelo 8700*, unido al sistema de desorción equipado con una columna capilar de FFAP (free fatty acid phase) unido químicamente, de 25 m de longitud y 0.2 mm de diámetro interno. El detector utilizado es de ionización de llama (FID) capaz de detectar una inyección de 2 ng de isoflurano con una relación señal-ruido de al menos 5 a 1 para una atenuación de 16 x 1. Lleva incorporado un sistema de tratamiento de datos que permite la integración de los picos cromatográficos.

3.2. MATERIAL

3.2.1. POBLACIÓN LABORAL EXPUESTA

Los estudios de control ambiental y biológico se han realizado a 60 personas, de ambos sexos, laboralmente expuestas que se han muestreado en diversas ocasiones lo que ha conducido a 178 casos, que se considerará en lo sucesivo la población total estudiada. Habitualmente los individuos estaban

expuestos durante 7 horas diarias a las concentraciones ambientales medidas en cada caso y normalmente todos trabajaban en el mismo puesto.

Sus características más significativas se exponen en las tablas 3.1 y 3.2.

Tabla 3.1. Distribución de la población estudiada según sexo.

Sexo	Población (n = 178)	(%)
Hombres	104	58.4
Mujeres	74	41.6

Tabla 3.2. Distribución de la población estudiada según edad, peso y altura.

(n = 178)	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)
Media	33	69.38	172.65
Máxima	60	98.00	187.00
Mínima	19	42.00	150.00
D.S.	8	2.15	10.00

D.S. = Desviación estándar.

Los estudios de eliminación realizados, se llevaron a cabo muestreando un sólo individuo (30 años, 80 kg y 183 cm) bajo distintas condiciones de exposición.

3.2.2. MUESTREADORES PASIVOS POR DIFUSIÓN

Para el control ambiental de la exposición a isoflurano, se han utilizado muestreadores pasivos por difusión para el sistema ATD 50 que están constituidos por un tubo de adsorción estándar de acero inoxidable (89 mm de longitud y 6.4 mm de diámetro) para el sistema de desorción térmica programada, relleno con 200 mg de adsorbente. El adsorbente utilizado en nuestro caso fue Chromosorb 106 (60/80 mallas) y para la toma de muestra se utilizó un cabezal de difusión específico del sistema anteriormente mencionado (Prado y cols., 1993). Su esquema se representa en la figura 3.5.

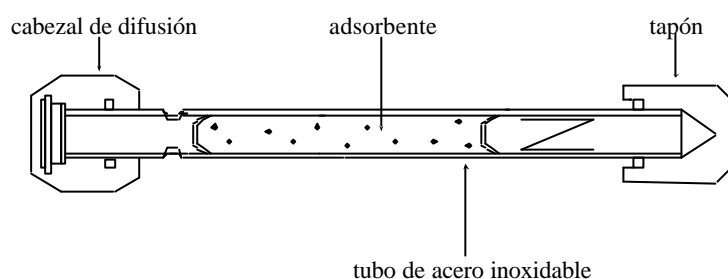


Fig. 3.5. Esquema de un muestreador pasivo por difusión.

3.2.3. TUBOS ADSORBENTES PARA LA CAPTACIÓN DE MUESTRAS DE AIRE EXHALADO

Se han utilizado tubos de adsorción estándar de acero inoxidable de 89 mm de longitud y 6.4 mm de diámetro para el sistema ATD 50 de Perkin Elmer, rellenos con 150 mg de Chromosorb 106 (20/40 mallas). Su esquema se representa en la figura 3.6.

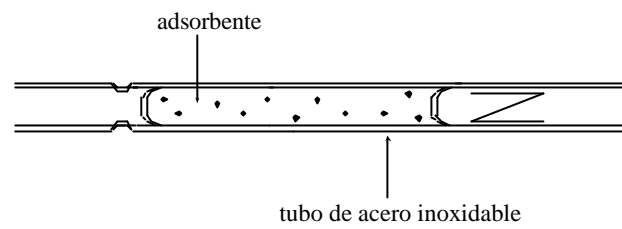


Fig. 3.6. Esquema de un tubo adsorbente para la captación de aire exhalado.

3.2.4. REACTIVOS Y MATERIALES DE ANÁLISIS

3.2.4.1. GASES

- Nitrógeno purificado, N58.
- Hidrógeno purificado.
- Aire sintético puro.

3.2.4.2. REACTIVOS

- Isoflurano (Forane® 600189 fabricado por Abbott).
- Chromosorb 106 (20/40 mallas) (fabricado por SKC).
- Chromosorb 106 (60/80 mallas) (fabricado por SKC).

3.3. MÉTODO EXPERIMENTAL

3.3.1. VALIDACIÓN DE MUESTREADORES PASIVOS

3.3.1.1. FUNDAMENTO TEÓRICO DEL MUESTREO PASIVO POR DIFUSIÓN

Los sistemas pasivos para la captación de muestras ambientales de contaminantes de aire, están basados en el mecanismo de la difusión molecular (Palmer y Gunnison, 1973). Una de las ventajas principales de este tipo de muestreo consiste en no precisar bomba de aspiración por lo que se evita la calibración de la misma, al tiempo que se consigue mayor autonomía de muestreo.

Su utilización es muy sencilla, puesto que sólo ha de colocarse cerca de las vías respiratorias durante el muestreo y posteriormente, en el laboratorio se realiza la desorción y análisis cromatográfico de los contaminantes adsorbidos.

En la figura 3.7 se representa esquemáticamente un elemento de difusión sencillo como el utilizado en este caso que consiste en un tubo que contiene el lecho adsorbente, el gradiente de concentraciones se establece entre los puntos I y II. En I, la concentración en aire del contaminante sería la concentración ambiental C_a , y en II, esta concentración se puede considerar nula, puesto que las moléculas que llegan a la interfase aire-adsorbente, quedarán inmediatamente fijadas al mismo.

Este gradiente genera un flujo molecular que tiende a igualar las concentraciones entre ambos puntos y que será continuo si se mantiene constante la diferencia entre concentraciones. En este caso, si la concentración ambiental se mantiene constante, también puede considerarse como tal el gradiente puesto que, la pequeña masa de contaminante difundida no va a modificar su concentración ambiental y la concentración en la interfase aire-adsorbente será nula mientras no se sature el mismo.

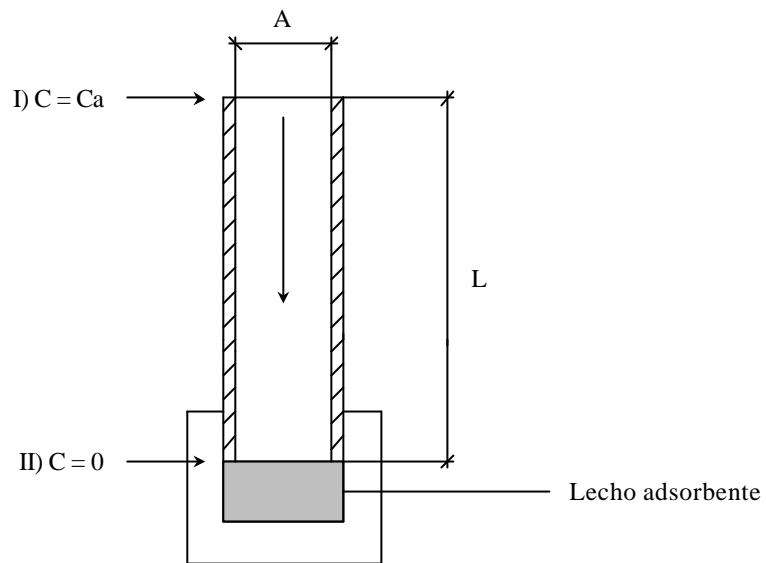


Fig. 3.7. Elemento de captación por difusión.

La primera ley de Fick, aplicada al diseño de la figura 3.7, permite determinar teóricamente y en condiciones estacionarias este flujo, mediante la fórmula simplificada:

$$q_d = D \frac{A}{L} C_a \quad (\text{I})$$

donde:

q_d = Flujo másico del componente que difunde (ng/min).

D = Coeficiente de difusión (cm^2/min).

A = Sección de difusión (cm^2).

L = Longitud de difusión.

C_a = Concentración ambiental (mg/m^3).

En esta expresión el término $D \cdot A/L$ es una constante para cada especie química, puesto que depende de su coeficiente de difusión y del cociente A/L que es un factor geométrico de diseño del muestreador. Este término, que tiene dimensiones de un caudal (ml/min), se denomina velocidad de muestreo (SR).

Sustituyendo en la expresión (I), el término $D \cdot A/L$ por SR resulta la fórmula:

$$qd = SR \cdot Ca \quad (II)$$

Transcurrido un periodo de exposición (t), el muestreador habrá recogido una masa (m), de tal modo que:

$$qd = \frac{m}{t}$$

donde:

m = Masa difundida (ng).

t = Tiempo de exposición (min).

Sustituyendo esta fórmula en (II) resulta:

$$\frac{m}{t} = SR \cdot Ca \quad (III)$$

De la que podemos deducir la fórmula general:

$$Ca = \frac{m}{SR \cdot t} \quad (IV)$$

donde:

Ca = Concentración ambiental (mg/m^3).

m = Masa recogida (ng).

SR = Velocidad de muestreo característica de cada compuesto químico para cada modelo (ml/min).

t = Tiempo de muestreo (min).

Cuando la concentración ambiental de un compuesto en aire no es constante, como sucede habitualmente en las exposiciones laborales, el valor que se obtiene mediante este sistema corresponde a la concentración media a lo largo del periodo de muestreo (Periago y González, 1980; Periago, 1984).

Idealmente la velocidad de muestreo (SR), es constante ya que sólo depende de la geometría del muestreador y del coeficiente de difusión de cada compuesto químico. Sin embargo, es necesario, la determinación del valor de esta constante en diferentes concentraciones y tiempo de muestreo para comprobar este extremo en el rango de utilización. Mediante un estudio de validación se determina SR, bajo una variedad de condiciones ambientales y se evalúan aspectos tales como, la eficacia de desorción, tiempo de almacenamiento o difusión reversa (Periago, 1987; Health and Safety Executive, 1983; Casinelli y cols., 1986).

3.3.1.2. PREPARACIÓN DE LA ATMÓSFERA CONTROLADA

Se prepararon diferentes atmósferas de isoflurano, por el procedimiento descrito anterior, de inyección automática con jeringa, con concentraciones y condiciones de humedad en los rangos que se detallan en la tabla 3.3.

Durante cada experiencia, se realizaron periódicamente inyecciones al cromatógrafo de gases conectado en línea, comprobándose que la concentración se mantenía constante durante toda la experiencia (coeficiente de variación inferior al 5 %).

Tabla 3.3. Características generales de las atmósferas controladas generada para la validación de muestreadores pasivos.

Concentración (mg/m ³)	9.5-200.1
Humedad relativa (%)	40-98
Temperatura (°C)	25
Velocidad aire (m/s)	0.7-1

3.3.1.3. ESTUDIO DE CONCENTRACIÓN-TIEMPO

El objetivo del estudio de validación, como se ha dicho en el apartado 3.3.1.1, es calcular el valor de SR o velocidad de muestreo, bajo una variedad de condiciones ambientales. El valor SR se puede obtener a partir de la fórmula general descrita en el apartado 3.3.1.1 como:

$$SR = \frac{m}{Ca \cdot t}$$

donde:

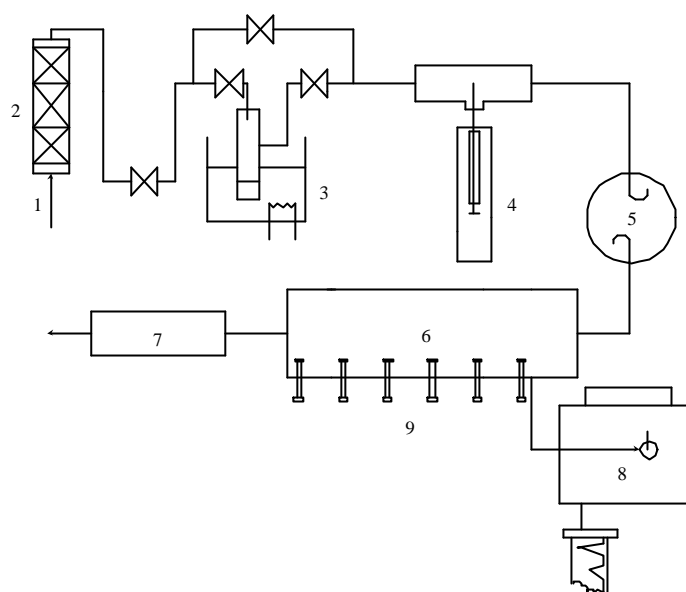
SR = Velocidad o caudal de muestreo (ml/min).

m = Masa recogida corregida con la eficacia de desorción (ng).

Ca = Concentración ambiental del contaminante (mg/m³).

t = Tiempo de exposición (min).

Para estudiar el efecto de las variables concentración ambiental y tiempo, sobre el valor de SR, se realizaron una serie de experiencias en atmósfera controlada, en las cuales se mantuvieron en el interior de la cámara un número mínimo de seis muestreadores, tal como se indica en la figura 3.8, expuestos a concentraciones ambientales y tiempos de exposición conocidos. En cada caso se determina el valor de SR según la fórmula expuesta anteriormente.



(1) Entrada de aire; (2) Filtro; (3) Humidificador; (4) Inyector automático; (5) Cámara de mezcla; (6) Cámara de muestreo; (7) Sensor de humedad; (8) Cromatógrafo de gases; (9) Muestreadores pasivos.

Fig. 3.8. Esquema de la situación de los muestreadores pasivos en la cámara de muestreo de la atmósfera de concentración conocida, para realizar los estudios de validación de los muestreadores pasivos.

En la tabla 3.4 se indica el diseño seguido en esta etapa de validación.

El verdadero valor de la concentración de la atmósfera hay que reajustarlo en cada experiencia, puesto que se alcanza un equilibrio dinámico entre la masa de contaminante que entra en la cámara, la que sale y la que queda retenida en los muestreadores, todas ellas por unidad de tiempo.

En la práctica, esta corrección se efectuó realizando inyecciones de la atmósfera antes de exponer los muestreadores, durante la exposición y al finalizar

ésta. Obviamente durante la exposición la concentración de isoflurano disminuyó ligeramente.

El cálculo porcentual de esta disminución sobre el valor inicial, se utilizó para ajustar el verdadero valor de la concentración de la atmósfera en el interior de la cámara durante la exposición.

Tabla 3.4. Esquema del diseño seguido en la valoración de la influencia de la concentración y tiempo en los muestreadores pasivos.

Concentración (mg/m ³)	Humedad relativa (%)	Tiempo de exposición (min)		
		90	240	480
9.6	50	(6)		
9.7	50			(6)
96.7	50		(6)	
174.5	50	(6)		
200.1	50			(6)

(6) = Número de muestreadores utilizados en cada nivel.

3.3.1.4. ESTUDIO DE LA HUMEDAD

Se realizaron experiencias encaminadas a evaluar la influencia de la humedad en las muestras de aire ambiental, reproduciendo en la atmósfera controlada unas condiciones de humedad relativa próxima al 100 % para compararlas con humedades inferiores al 50 %. En cada condición ensayada se utilizaron seis muestreadores. En la tabla 3.5 se indica el diseño seguido en esta etapa de validación.

Tabla 3.5. Esquema del diseño seguido en la valoración de la influencia de la humedad en los muestreadores pasivos.

Concentración (mg/m ³)	Humedad relativa (%)	Tiempo de muestreo (min)
9.6	40	90
9.9	98	90
174.5	40	480
200.1	98	480

3.3.1.5. ESTUDIO DE ALMACENAMIENTO

Para comprobar las condiciones de almacenamiento se utilizaron cuatro muestreadores expuestos durante 90 minutos y dos muestreadores durante 480 minutos, a dos niveles de concentración (tabla 3.6).

Estos muestreadores se almacenaron a temperatura ambiente durante dos semanas y después de analizarlos se compararon sus resultados con los obtenidos en aquellos muestreadores tomados simultáneamente y analizados inmediatamente después de su captación.

Tabla 3.6. Esquema del diseño seguido en la valoración de la influencia del almacenamiento en los muestreadores pasivos.

n	Concentración (mg/m ³)	Tiempo de muestreo (min)
4	15.2	90
2	198.4	480

n = Número de muestreadores expuestos.

3.3.2. VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE CAPTACIÓN DE AIRE EXHALADO

3.3.2.1. FUNDAMENTO TEÓRICO DEL SISTEMA DE CAPTACIÓN DE AIRE EXHALADO

El aire exhalado final se recoge con un tubo de Haldane-Priestley modificado siguiendo el procedimiento descrito anteriormente 3.1.1, utilizando un tubo adsorbente relleno de Chromosorb 106 (20/40 mallas) con objeto de retener los vapores que contenga, en este caso isoflurano.

Los vapores retenidos se desorben térmicamente y se analizan directamente en un cromatógrafo de gases equipado con un detector de ionización de llama.

Mediante el área pico de isoflurano, se determina la cantidad del mismo presente en la muestra y a partir de este valor se calcula la concentración en aire exhalado, en función del volumen de aire recogido en cada caso.

3.3.2.2. PREPARACIÓN DE LA ATMÓSFERA CONTROLADA

Se prepararon atmósferas controladas de isoflurano por el procedimiento de inyección automática con jeringa, cuyas concentraciones y condiciones ambientales de la misma se detallan en la tabla 3.7.

Durante cada experiencia se realizaron periódicamente inyecciones al cromatógrafo de gases, conectado en línea, obteniéndose, en función de las áreas de los picos cromatográficos, un coeficiente de variación inferior al 5 %.

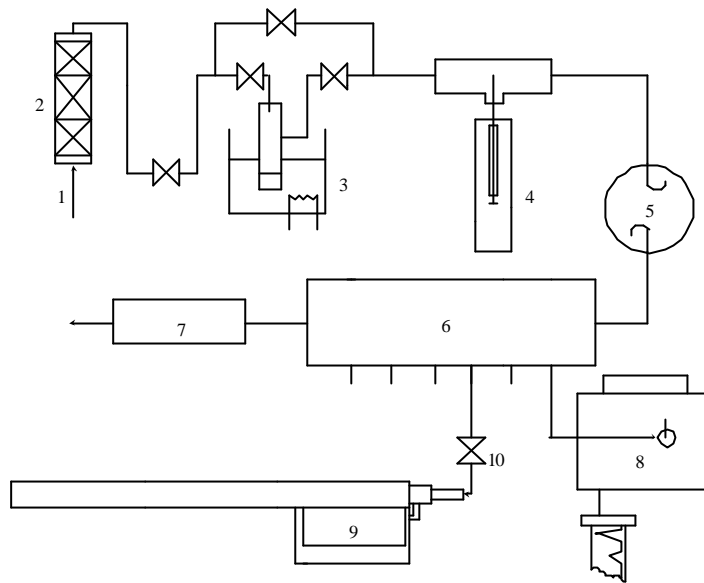
Tabla 3.7. Características de la atmósferas controladas generadas para la validación del sistema de aire exhalado.

Concentración (mg/m ³)	5.0-24.8
Humedad relativa (%)	40-100
Temperatura (°C)	25
Velocidad aire (m/s)	0.7-1

3.3.2.3. INFLUENCIA DE LA HUMEDAD Y CONCENTRACIÓN

El sistema de captación de aire exhalado se conectó a la atmósfera controlada mediante una válvula como se indica en la figura 3.9, de tal forma que fuera posible hacer pasar el aire procedente de la atmósfera por el tubo del sistema de captación durante un tiempo determinado simulando una exhalación. Al finalizar éste, se cerró la válvula de conexión y se extrajeron alícuotas del aire que permanecía en el tubo de aluminio, haciéndolas pasar por un tubo adsorbente. Para cada condición ensayada se recogieron 6 muestras. En cada caso se tomó un volumen de 1 litro, procedente de la simulación de 5 exhalaciones sucesivas, recogiendo en cada una de ellas 200 ml. El sistema de captación se mantuvo a temperatura superior a la ambiental durante todas las experiencias y entre cada dos exhalaciones simuladas se pasó un caudal de 4 l/min de aire procedente de la atmósfera durante 2 minutos a través del tubo del sistema de captación.

Dado que el aire procedente de las exhalaciones se puede suponer con humedades próximas a la saturación, se realizaron experiencias encaminadas a evaluar la influencia de la humedad en la captación de muestras de aire exhalado, reproduciendo en la atmósfera controlada unas condiciones de humedad relativa próximas al 100 %, para compararlas con humedades inferiores al 50 %, a dos niveles de concentración.



(1) Entrada de aire; (2) Filtro; (3) Humidificador; (4) Inyector automático; (5) Cámara de mezcla; (6) Cámara de muestreo; (7) Sensor de humedad; (8) Cromatógrafo de gases; (9) Sistema de captación de aire exhalado; (10) Válvula de conexión.

Fig. 3.9. Esquema de la conexión del sistema de aire exhalado a la atmósfera de concentración conocida, para realizar los estudios de validación del sistema de aire exhalado.

Los problemas de posibles condensaciones quedan minimizados al estar el sistema de captación a temperatura superior a la ambiental.

En todos los casos, durante el periodo de captación, se mantuvo cerrado el paso de aire desde la atmósfera.

En la tabla 3.8 quedan reflejadas las condiciones experimentales estudiadas.

Tabla 3.8. Condiciones experimentales del estudio de muestreo y análisis en atmósferas controladas de isoflurano.

Volumen de captación (litros)	Humedad relativa (%)	Concentración (mg/m ³)
1 (5 x 0.2)	40	5.0
1 (5 x 0.2)	40	24.8
1 (5 x 0.2)	100	5.0
1 (5 x 0.2)	100	24.8
1 (5 x 0.2)	50	15.2

3.3.2.4. ESTUDIO DE ALMACENAMIENTO

Para comprobar el efecto del almacenamiento se tomaron dos muestras adicionales de la atmósfera de 15.2 mg/m³, a una humedad relativa del 50 %. Estos muestreadores se almacenaron a temperatura ambiente durante dos semanas y después de analizarlos se compararon sus resultados con los obtenidos en aquellos muestreadores tomados simultáneamente y analizados inmediatamente después de su captación.

3.3.3. ESTUDIO EXPERIMENTAL DE ELIMINACIÓN

El estudio de eliminación se llevó a cabo muestreando a un mismo individuo bajo diferentes condiciones de exposición.

3.3.3.1. ESTRATEGIA DE MUESTREO

Al finalizar cada exposición, se tomó una muestra de aire exhalado, siendo el tiempo real transcurrido desde que finalizaba la exposición y la toma de la muestra en torno a los 10 minutos. Posteriormente, se repitieron estas tomas de aire

exhalado cada 20 minutos durante la primera hora y una última toma a los 90 minutos.

En todos los casos se determinó la concentración ambiental a la que había estado expuesto el individuo muestreado.

3.3.3.2. MUESTRAS DE AIRE AMBIENTAL

El muestreo ambiental se realizó mediante muestreadores pasivos por difusión, tal como se describe en el apartado 3.2.2. Se colocó un muestreador al sujeto durante todo el periodo de exposición; los muestreadores se situaron mediante una pinza en el bolsillo de la chaquetilla del pijama quirúrgico, de este modo estaban lo más cerca posible de las vías respiratorias.

Finalizada la exposición, se desmontaron los cabezales de difusión sustituyéndolos por tapones herméticos para su transporte al laboratorio de análisis. Los muestreadores se mantuvieron almacenados en el frigorífico a 4 °C hasta su análisis cromatográfico.

En la tabla 3.9 se indican los tiempos de exposición correspondientes a cada uno de los muestreos realizados.

3.3.3.3. MUESTRAS DE AIRE EXHALADO

El procedimiento seguido para la captación de muestras de aire exhalado consistió en una exhalación prolongada y total, tras dos o tres respiraciones profundas y seguidas, manteniendo el aire de la última inhalación 10-15 segundos antes de su exhalación a través del tubo de aluminio del sistema de captación. El ritmo de esta exhalación fue lento y continuado.

Este procedimiento hizo preciso un pequeño entrenamiento realizando dos o tres experiencias previas antes de tomar la muestra, sirviendo éste para adecuar la velocidad de exhalación.

Tabla 3.9. Tiempos de exposición para cada una de las exposiciones.

	Tiempo de exposición (min)
1ª Exp	230
2ª Exp	75
3ª Exp	180
4ª Exp	190
5ª Exp	360
6ª Exp	190
7ª Exp	80
8ª Exp	110
9ª Exp	235
10ª Exp	175
11ª Exp	215
12ª Exp	180
13ª Exp	230
14ª Exp	240
15ª Exp	165

Una vez finalizada la exhalación se hicieron pasar cuatro alícuotas de 50 ml cada una (200 ml) a través de un tubo adsorbente, cuyas características están descritas en el apartado 3.2.3.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió 5 veces sin cambiar el tubo adsorbente, con lo cual se muestreó un volumen total de aire exhalado de 1 litro, que es el volumen de muestra recomendado en condiciones normales. Si las concentraciones hubieran sido muy bajas, podríamos haber muestreado volúmenes mayores de aire exhalado, repitiendo el procedimiento descrito las veces

necesarias. Así pues, el tiempo mínimo para recoger una muestra de aire exhalado en estas condiciones es de 6 minutos.

Una vez finalizada cada captación se taparon ambos extremos del tubo para asegurar la hermeticidad del mismo.

Las muestras se conservaron en el frigorífico a 4 °C hasta su análisis cromatográfico evitando durante el transporte someterlas a temperaturas elevadas e impidiendo el contacto con productos que puedan contener componentes orgánicos volátiles durante su almacenamiento y transporte.

La captación de aire exhalado se llevó a cabo en un recinto ventilado y con total ausencia de isoflurano en aire ambiental.

3.3.4. ESTUDIO EXPERIMENTAL CON TRABAJADORES EXPUESTOS

El estudio se realizó en los quirófanos del Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca" de Murcia, estudiando 178 exposiciones laborales.

3.3.4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PUESTOS DE TRABAJO

Los puestos de trabajo seleccionados fueron aquellos cuya actividad profesional era desempeñada dentro del quirófano.

En la tabla 3.10, se detalla la profesión y actividad profesional desarrollada, así como la distribución de la población estudiada.

Todos los individuos habían venido desempeñando su actividad profesional, de forma ininterrumpida en el puesto de trabajo estudiado, al menos durante dos meses aunque la gran mayoría habían permanecido en el mismo puesto de trabajo durante periodos de tiempo mucho mayores.

Tabla 3.10. Distribución de la población laboral estudiada por profesión.

Profesión	n	(%)	Actividad profesional
Anestesiólogo	84	47.2	Aplicación de la anestesia al enfermo
Cirujano	16	9.0	Realización del acto quirúrgico
Enfermero	78	43.8	Ayudante del equipo médico

n = Número de personas expuestas.

3.3.4.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS QUIRÓFANOS

El hospital dispone de quirófanos centralizados en 4 áreas quirúrgicas. Se muestrearon todos los quirófanos, 13 en total. Las características en cuanto a tamaño y tipo de cirugía realizada quedan reflejadas en la tabla 3.11. Todos tienen dos puertas, que comunican con un área estéril (zona de lavado del personal y almacén interno de materiales más usuales) y a través de éstas a los vestuarios, almacenes generales de los quirófanos y a salas donde los pacientes esperan la entrada a quirófano. La otra puerta está reservada para la salida de los pacientes y salida de materiales contaminados, ya que comunica a una zona no estéril con salida al exterior del área quirúrgica (fig. 3.10). En la totalidad de las intervenciones una de las dos puertas interiores permaneció siempre abierta.

Tabla 3. 11. Relación del tamaño y funciones desempeñadas en los quirófanos estudiados.

nº	Especialidad	Longitud (m)	Anchura (m)	Altura (m)	Volumen (m ³)
1	C. vascular	6.50	6.10	2.60	103.09
2	ORL	6.50	6.10	2.60	103.09
3	Oftalmología	6.50	6.10	2.60	103.09

Tabla 3. 11. Relación del tamaño y funciones desempeñadas en los quirófanos estudiados. (Continuación).

nº	Especialidad	Longitud (m)	Anchura (m)	Altura (m)	Volumen (m ³)
4	Neurocirugía	7.00	6.35	2.60	115.57
5	C. General	7.00	6.10	2.60	111.02
6	C. General	7.00	6.10	2.60	111.02
7	C. General	7.00	6.10	2.60	111.02
8	Urología	7.00	6.80	2.60	123.76
9	C. Maxilofacial	6.40	4.60	2.60	76.54
10	C. Plástica	6.20	5.10	2.60	82.21
11	Ginecología	6.50	6.10	2.60	103.09
12	Traumatología	6.10	6.00	2.60	95.16
13	Traumatología	6.10	6.00	2.60	95.16

Los quirófanos carecían de sistemas de extracción de gases o vapores anestésicos. En la figura 3.10 se muestra un esquema de los quirófanos.

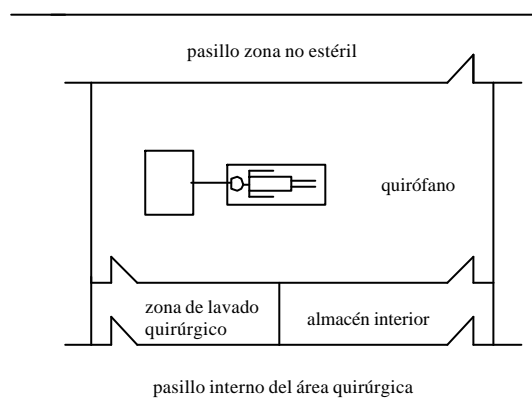


Fig. 3.10. Esquema de la distribución típica de los quirófanos estudiados. Atendiendo a su tamaño los quirófanos se agruparon en 4 grupos (tabla 3.12).

Tabla 3.12. Quirófanos agrupados según tamaño.

Tamaño	Intervalo
Grande	$> 110 \text{ m}^3$
Mediano	$> 100 - 110 \text{ m}^3$
Pequeño	$> 90 - 100 \text{ m}^3$
Muy pequeño	$< 90 \text{ m}^3$

Todos los quirófanos muestreados estaban dotados de aire acondicionado, siendo la ventilación general de los mismos de 12 renovaciones de aire por hora, según las especificaciones técnicas del sistema instalado facilitadas por los servicios de mantenimiento del hospital.

3.3.4.3. CARACTERÍSTICAS DE LA TÉCNICA ANESTÉSICA EMPLEADA

En todas las intervenciones se realizó una anestesia balanceada (óxido nitroso-opiáceos-relajantes musculares-isoflurano) que hace referencia a la administración simultánea de varios fármacos específicos para conseguir los diferentes componentes de la anestesia general.

La inducción anestésica fue intravenosa con un hipnótico (propofol). El mantenimiento de la anestesia se consiguió con óxido nitroso y oxígeno en una proporción 3:1, generalmente el volumen de gases administrados fue de 6 litros de óxido nitroso y 3 litros de oxígeno. Las anestesias se suplementaron con isoflurano a diferentes concentraciones según la situación hemodinámica del paciente. Los porcentajes de isoflurano administrados por el vaporizador fueron calculados como la media ponderada de los diferentes valores suministrados a lo largo de toda la

intervención oscilando entre 0.07 %-1.30 %. Para conseguir la relajación muscular del enfermo se utilizó para la intubación succinil-colina y para el mantenimiento atracurio. La analgesia se obtuvo con fentanilo.

3.3.4.4. CIRCUITOS ANESTÉSICOS

Se define el *circuito anestésico* como el conducto situado entre la salida de los gases en la máquina de anestesia (o de cualquier otra fuente de gas) y la vía aérea del paciente, a través del cual fluyen los gases inspirados y espirados. Ya que muchos de los métodos usados para administrar los gases no son en sentido estricto circuitos, se utilizará el término *sistemas anestésicos*. Este concepto incluye, además de los tubos, los conectores, adaptadores, válvulas, y el recipiente para la cal sodada.

Todos los sistemas anestésicos utilizados fueron abiertos, es decir, el flujo de gas fresco (FGF) que entra al circuito es igual al volumen minuto programado, por lo tanto no existe reinhalación. En este tipo de sistema todos los gases o vapores que salen del enfermo salen al exterior del respirador. Ningún respirador tenía acoplado sistema de extracción de gases.

Los respiradores utilizados fueron:

- Siemens-Elema AB, modelo Servo Ventilator 900 C
- Engström, modelo 300
- Temel, modelo VT/3
- Dräger, modelo AV-1

3.3.4.5. TIPO DE CIRUGÍA

Con el fin de estudiar la posible influencia del tipo de cirugía en el grado de contaminación ambiental se agruparon todas las especialidades quirúrgicas (cirugía vascular, ORL, oftalmología, neurocirugía, cirugía general, urología, cirugía maxilofacial, traumatología, cirugía plástica y ginecología) en 3 tipos (tabla 3.13) de cirugía según su localización topográfica.

Tabla 3. 13. Tipos de cirugía.

Tipo de cirugía agrupada	Especialidad quirúrgica
C. Abdominal	C. vascular
	C. General
	Urología
	Ginecología
C. Cabeza y cuello	Oftalmología
	Neurocirugía
	ORL
	C. Plástica
	C. Maxilofacial
C. Extremidades	Traumatología

3.3.4.6. NÚMERO DE INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS DIARIAS

Durante los días de muestreo se tuvo en cuenta el número de intervenciones realizadas diariamente por quirófano muestreado. En 66 ocasiones, el muestreo se realizó después de una única intervención, en 92 ocasiones el

muestreo se realizó después de la realización de dos intervenciones y en 20 ocasiones se realizó el muestreo después de más de dos intervenciones.

El total de días muestreados fue de 59 durante los cuales se realizaron 95 intervenciones quirúrgicas oscilando entre 1 y 4 intervenciones diarias. Todas las intervenciones fueron programadas para cirugía electiva.

3.3.4.7. ESTRATEGIA DE MUESTREO

El estudio experimental se llevó a cabo estudiando 178 casos de exposición laboral, determinándose en todos la concentración ambiental a que estuvo expuesto cada individuo, mediante muestreadores pasivos por difusión.

Finalizada ésta, se recogieron muestras de aire exhalado según el procedimiento descrito en el apartado 3.1.1. Las muestras de aire exhalado se tomaron en los lugares alejados del puesto de trabajo para evitar que el aire inspirado contuviera vapores anestésicos, realizando su captación en una habitación con una gran ventilación de aire libre. Estas muestras se tomaron durante los 10-15 minutos siguientes a la finalización de la exposición.

3.3.4.8. MUESTRAS DE AIRE AMBIENTAL

El muestreo ambiental se realizó mediante muestreadores pasivos por difusión, tal como se describe en el apartado 3.2.2. Se colocó un muestreador pasivo a los sujetos muestreados durante todo el periodo de exposición, los muestreadores se sujetaron mediante una pinza en el bolsillo de la chaquetilla del pijama o en el cuello de la bata quirúrgica para el personal quirúrgico. Se puso en esta zona para que el muestreador estuviese lo más cerca posible de las vías respiratorias.

Finalizada la exposición, se desmontaron los cabezales de difusión sustituyéndolos por tapones herméticos para su transporte al laboratorio de análisis.

Los muestreadores se mantuvieron almacenados en el frigorífico a una temperatura de 4 °C hasta su análisis cromatográfico.

Los tiempos de muestreo se extendieron en todos los casos hasta el final de la exposición oscilando entre 430 y 75 minutos.

3.3.4.9. MUESTRAS DE AIRE EXHALADO

El procedimiento seguido para la captación de muestras de aire exhalado se realizó tal como hemos descrito en las experiencias de eliminación (apartado 3.3.3.3), es decir, una exhalación prolongada y total, tras dos o tres respiraciones profundas y seguidas, manteniendo el aire de la última inhalación 10-15 segundos antes de su exhalación a través del tubo de aluminio del sistema de captación. El ritmo de esta exhalación fue lento y continuado.

Una vez finalizada la exhalación se hacen pasar por un tubo adsorbente, cuyas características están descritas en el apartado 3.2.3, 4 alícuotas de 50 ml cada una (200 ml) por medio de la jeringa.

El procedimiento descrito anteriormente se repitió 5 veces sin cambiar el tubo adsorbente, con lo cual se muestreó un volumen total de aire exhalado de 1 litro, que es el volumen de muestra recomendado en condiciones normales. Así pues, el tiempo mínimo para recoger una muestra de aire exhalado en estas condiciones es de 6 minutos.

Una vez finalizada cada captación se taparon ambos extremos del tubo para asegurar la hermeticidad del mismo.

Las muestras se conservaron en el frigorífico a 4 °C hasta su análisis cromatográfico evitando durante el transporte someterlas a temperaturas elevadas e impidiendo el contacto con productos que puedan contener componentes orgánicos volátiles durante su almacenamiento y transporte.

La captación de aire exhalado se llevó a cabo en un recinto ventilado y con total ausencia de isoflurano en aire ambiental.

3.3.5. MÉTODOS ANALÍTICOS

3.3.5.1. CALIBRACIÓN

La preparación de tubos estándar de calibración se realizó mediante la generación de una atmósfera de concentración conocida de isoflurano, y la posterior inyección de diferentes volúmenes a través de tubos adsorbentes. La atmósfera controlada de isoflurano fue generada dinámicamente usando la técnica de inyección por jeringa descrita anteriormente en el apartado 3.1.2.1 y fue comprobada por medio de muestreadores dinámicos que consistían en tubos de carbón activo conectados a la atmósfera mediante una bomba de muestreo.

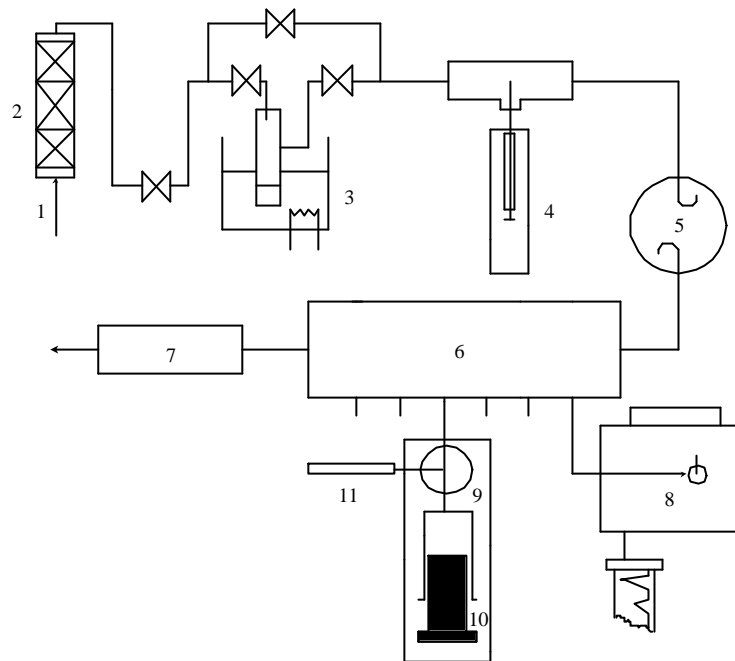
En todos los casos la diferencia (en valor absoluto) entre la concentración medida por los tubos de carbón activo y la concentración teórica, calculada a partir del flujo de aire que circulaba a través de la atmósfera y de la velocidad de la jeringa utilizada para generar esta atmósfera, fue inferior al 10 % del valor de la concentración teórica.

Por tanto, este valor de la concentración teórica puede ser considerado como la concentración verdadera de isoflurano en la atmósfera.

El coeficiente de variación determinado mediante un cromatógrafo conectado en línea fue inferior al 5 %.

En la figura 3.11 se representa un esquema del sistema usado para la obtención de los estándares de calibración que es el mismo que se utiliza para la generación de la atmósfera, y que ya se describió anteriormente, pero en una de las salidas se conectó una jeringa de gases (50 ml) movida por un servomotor permite recoger volúmenes de aire procedente de la atmósfera que posteriormente son evacuados a través del tubo adsorbente que se utilizará como patrón de calibración, mediante la inversión de la polaridad del motor que mueve la jeringa y cambia

automáticamente la posición de una válvula de tres vías. Recogiendo diferentes volúmenes de aire a través de los tubos adsorbentes se generó una serie de tubos de calibración que cubrían el rango de concentraciones requerido. El límite de detección en las condiciones analíticas descritas fue de 0.1 µg.



(1) Entrada de aire; (2) Filtro; (3) Humidificador; (4) Inyector automático; (5) Cámara de mezcla; (6) Cámara de muestreo; (7) Sensor de humedad; (8) Cromatógrafo de gases; (9) Válvula de tres vías; (10) Jeringa con servomotor; (11) Tubo adsorbente.

Fig. 3.11. Sistema para preparar los patrones para la calibración.

3.3.5.2. DETERMINACIÓN DE LA EFICACIA DE DESORCIÓN

La eficacia de desorción debe ser prácticamente del 100 %, ya que debe analizarse toda la masa de contaminante retenida en el adsorbente y, de este modo, el muestreador queda preparado para una nueva toma de muestra. Es necesario por lo tanto, seleccionar el adsorbente adecuado para cada contaminante de manera que permita la desorción total a las temperaturas habituales de trabajo. En nuestro caso el adsorbente que cumplía estas condiciones fue el chromosorb 106 comprobándose, mediante desorciones sucesivas del mismo tubo, que no quedaba retenido nada después de la primera desorción.

3.3.5.3. MUESTRAS AMBIENTALES

El fundamento del método analítico para los muestreadores pasivos, consiste en la extracción de los vapores de isoflurano presentes en el adsorbente mediante su desorción térmica, utilizando el sistema automático ATD-50 descrito en el apartado 3.1.3.

Mediante el área del pico del isoflurano se determina la cantidad del mismo presente en la muestra y, a partir de este valor, se calcula la concentración ambiental mediante la fórmula descrita en el apartado 3.3.1.1.

$$Ca = \frac{m}{SR \cdot t}$$

donde:

Ca = Concentración ambiental de isoflurano (mg/m^3).

m = Masa de isoflurano analizada (ng).

SR = Velocidad de muestreo del isoflurano (ml/min).

t = Tiempo de muestreo (min).

3.3.5.3.1. PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS

a) Preparación de muestras y blancos

Se sustituyeron los tapones de transporte de los tubos por los cabezales de desorción estándar, teniendo la precaución de colocarlos de tal forma que, siguiendo las instrucciones específicas del sistema de desorción, ésta tuviera lugar en sentido contrario a como se realizó la adsorción.

b) Calibración

Para cada nivel del intervalo de concentraciones a estudiar, la calibración se realizó mediante la preparación de tubos patrón por triplicado, utilizando el procedimiento descrito en el apartado 3.3.5.1. La curva de calibración se obtuvo representando en una gráfica las cantidades de isoflurano adicionadas a los tubos patrón frente a los correspondientes valores medios de las áreas de los picos cromatográficos.

c) Análisis cromatográfico:

1) Condiciones de desorción térmica

Se realizó una desorción en dos etapas sin división de flujo. En la primera los vapores de isoflurano son conducidos desde el tubo situado en el horno de desorción hasta la trampa fría. En la segunda etapa se produce un calentamiento de dicha trampa para conducir los vapores directamente hasta el cromatógrafo de gases, sin división de flujo. Las condiciones de desorción fueron las siguientes:

1ª Etapa:	Gas portador, nitrógeno:	68.90 kPa (10 psi)
	Temperatura del horno:	240° C
	Tiempo de desorción:	6 min

	Temperatura de la trampa:	- 30 °C
2ª Etapa:	Temperatura de la trampa:	300 °C

II) Condiciones cromatográficas

Las condiciones típicas de trabajo para el cromatógrafo de gases equipado según el apartado 3.1.4.2 fueron las siguientes:

Gas portador, nitrógeno:	68,90 kPa (10 psi)
Hidrógeno:	35 ml/min
Aire sintético:	220 ml/min
Temperatura línea de transferencia:	120 °C
Temperatura del horno:	90 °C (isoterma)
Temperatura del detector:	200 °C

III) Inyección

El sistema de desorción utilizado (apartado 3.1.3) coloca automáticamente el tubo en el horno de desorción, secuenciando las distintas etapas del proceso para iniciar el análisis cromatográfico en el mismo instante de iniciar la segunda etapa de desorción. El área del pico cromatográfico correspondiente al analito se mide, tanto en las muestras como en los tubos patrón, con un integrador electrónico.

3.3.5.4. MUESTRAS DE AIRE EXHALADO

El aire exhalado final se recogió con un tubo de Haldane-Priestley modificado siguiendo el procedimiento descrito anteriormente en el apartado 3.1.1, utilizando un tubo adsorbente relleno de Chromosorb 106 (20/40 mallas) con objeto de retener los vapores orgánicos que contenga, en este caso isoflurano.

Una vez obtenidas las muestras éstas siguen el mismo proceso ya descrito para las ambientales. En este caso la concentración se calcula mediante la fórmula:

$$C_{aex} = \frac{m}{v} \cdot 1000$$

donde:

C_{aex} = Concentración de isoflurano en aire exhalado (mg/m^3).

m = Masa de isoflurano analizada (mg).

v = Volumen de aire recogido (l).

3.3.5.4.1. PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS

Las condiciones de la desorción y el análisis son las descritas anteriormente excepto que la temperatura del cromatógrafo en este caso fue de 70 °C en lugar de 90 °C para permitir una mejor separación de los picos.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis estadísticos realizados, test de ajuste a la normalidad, análisis de componentes principales, análisis de la varianza, regresión lineal y coeficiente de correlación, se han llevado a cabo mediante el paquete estadístico informático BMDP (*Biomedical Statistics Software, University of California Press*).

Dadas las características del diseño del trabajo y la metodología empleada consideramos más oportuno realizar de forma conjunta los apartados de resultados y discusión, ya que nos permite realizar las interpretaciones y comparación de éstos en un mismo contexto, evitando reiteraciones y referencias a tablas o gráficos expuestos anteriormente, que hacen más pesada y difícil la lectura y comprensión del texto.

4.1. VALIDACIÓN DE MUESTREADORES PASIVOS

4.1.1. ESTUDIO DE CONCENTRACIÓN-TIEMPO

En la tabla 4.1. se presentan los resultados obtenidos en los muestreos realizados en atmósfera controlada a diferentes tiempos de exposición y concentración, así como las concentraciones ambientales de las mismas.

Los valores de S.R. en las condiciones experimentales descritas, se calculan según la expresión general enunciada en el apartado 3.3.1.3.

$$S. R. = \frac{m}{Ca \cdot t}$$

donde:

S.R. ### Velocidad o caudal de muestreo (ml/min).

m ### Masa recogida corregida con la eficacia de desorción (ng).

Ca ### Concentración ambiental del contaminante (mg/m³).

t ### Tiempo de exposición (min).

Tabla 4.1. Resultados de validación en atmósfera controlada de isoflurano de seis muestreadores ensayados a cada nivel.

Ca (mg/m ³)	H.R. (%)	Tiempo de muestreo (min)					
		90		240		480	
		Masa (ng)					
9.6	50	374.0	429.0				
		376.0	385.0				
		361.0	403.0				
9.7	50					2100.0	2230.0
						2110.0	2060.0
						2080.0	2100.0
96.7	50			10675.7	11836.1		
				10907.8	10675.7		
				11836.1	10907.8		
174.6	50					33490.0	34150.0
						34710.0	37030.0
						34220.0	35470.0
200.1	50	8640.0	8270.0				
		8140.0	8290.0				
		9040.0	8470.0				

Ca = Concentración teórica o verdadera de la atmósfera (mg/m³). (Esta concentración fue la obtenida a partir del flujo másico del contaminante y del volumen de aire).

H.R. = Humedad relativa (%).

Los valores de S.R. calculados para isoflurano, en función de los resultados analíticos obtenidos en la tabla 4.1. se exponen en las tabla 4.2.

Tabla 4.2. Valores de S.R. obtenidos en la validación de los muestreadores pasivos para isoflurano.

Ca (mg/m ³)	Tiempo de muestreo (min)					
	90		240		480	
	SR (ml/min)					
9.6	0.43	0.50				
	0.44	0.45				
	0.42	0.47				
9.7					0.46	0.48
					0.46	0.44
					0.45	0.46
96.7			0.46	0.51		
			0.47	0.46		
			0.51	0.47		
174.6					0.40	0.41
					0.41	0.44
					0.41	0.42
200.1	0.48	0.46				
	0.45	0.46				
	0.50	0.47				

Ca = Concentración teórica o verdadera de la atmósfera (mg/m³).

S.R. ### Velocidad o caudal de muestreo (ml/min).

El valor medio de S.R. obtenido entre todas las experiencias es:

S.R. = 0.45 ml/min. (D.S. = 0.03).

A partir de este valor medio se recalculan las concentraciones ambientales correspondientes a cada muestreador (según el apartado 3.3.3.5), dichos valores se expresan en la tabla 4.3.

Tabla 4.3. Concentraciones ambientales correspondientes a cada muestreador a partir del valor medio S.R. obtenido.

Ca (mg/m ³)	S.R. (ml/min)	Tiempo de muestreo (min)					
		90		240		480	
		Concentración (mg/m ³)					
9.6	0.45	9.2	10.6				
		9.3	9.5				
		8.9	10.0				
9.7	0.45					9.7	10.3
						9.8	9.5
						9.6	9.7
96.7	0.45			98.9	109.6		
				100.6	98.8		
				109.6	100.1		
174.6	0.45					155.0	158.4
						160.7	171.4
						158.4	164.2
200.1	0.45	213.3	204.2				
		200.1	204.7				
		218.9	209.1				

Ca = Concentración teórica o verdadera de la atmósfera (mg/m³).

S.R. ### Velocidad o caudal de muestreo (ml/min).

Para cada condición ensayada se calculó el sesgo y la precisión (tabla 4.4).

El sesgo se calculó a partir de la fórmula general:

$$\text{Sesgo relativo} = \frac{|\bar{X} - X_{\text{ref}}|}{X_{\text{ref}}} \cdot 100$$

donde:

\bar{X} = Valor medio de los resultados obtenidos para cada concentración.

X_{ref} = Valor verdadero o aceptado de la concentración de la atmósfera, Ca (el valor correspondiente a cada caso).

La precisión expresada como coeficiente de variación (C.V.) se obtiene a partir de la expresión:

$$\text{C.V.} = \frac{\text{D.S.}}{\bar{X}}$$

donde:

D.S. = Desviación estándar de los valores de cada celdilla.

\bar{X} = Valor medio de la concentración en cada celdilla.

La norma Europea recientemente aprobada por el Comité Europeo de Normalización para fijar los requisitos generales de los procedimientos y equipos para la medida de agentes químicos (EN 482, 1995), establece como uno de los requisitos exigibles a los procedimientos de medida su nivel de Incertidumbre Global (I.G.), que se utiliza para caracterizar de una forma global la incertidumbre del resultado proporcionado por un procedimiento de medida. Este se expresa, en

forma relativa por una combinación del sesgo y la precisión de acuerdo con la expresión:

$$\text{I.G.} = \frac{|\bar{X} - X_{\text{ref}}| + 2 \text{ D.S.}}{X_{\text{ref}}} \cdot 100$$

donde:

\bar{X} = Valor medio de los resultados de n medidas.

X_{ref} = Valor de referencia verdadero o aceptado de la concentración de la atmósfera.

D.S. = Desviación estándar de n medidas.

Este requisito sobre la incertidumbre global es uno de los puntos críticos de la norma, ya que casi todos los demás requisitos dependen o están relacionados con él. Los valores de incertidumbre global correspondientes a nuestras experiencias de validación se incluyen en la tabla 4.4.

Los resultados obtenidos en la validación del método en relación con la concentración y el tiempo de exposición supera las exigencias impuestas en el protocolo de validación de muestreadores pasivos para vapores orgánicos del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT, 1990), donde se especifica que la desviación estándar relativa o coeficiente de variación, debe ser inferior al 7 % para todas las condiciones ensayadas. Por otro lado, en relación con el sesgo relativo, la exigencia impuesta por este protocolo, de que este valor no sea superior al 10 %, también es ampliamente alcanzada en todos los niveles evaluados.

Los valores de incertidumbre global, que para las condiciones de validación ensayadas oscilan entre 6.54 y 16.48 %, también superan ampliamente las condiciones más exigentes impuestas en la norma europea (EN 482), que determina una incertidumbre global ≤ 30 % en las medidas utilizadas para su comparación con valores límite.

Nuestros resultados también cumplen los requisitos exigidos por otros protocolos de medición específicamente diseñados para muestreadores pasivos, tales como, es el del Health and Safety Executive (HSE, 1983) o el del National Institute for Occupational Safety and Health (Casinelli y cols., 1986), que fijan un límite de incertidumbre global inferior al 25 %.

Tabla 4.4. Valores de sesgo, precisión e incertidumbre global para las distintas condiciones ensayadas.

90 min	240 min	480 min
$\bar{X} = 9.58$ $X_{\text{ref}} = 9.6$ Sesgo = 0.21% C.V. = 6.26 % I.G. = 12.73 %		$\bar{X} = 9.78$ $X_{\text{ref}} = 9.7$ Sesgo = 0.82 % C.V. = 2.86 % I.G. = 6.54 %
	$\bar{X} = 103.1$ $X_{\text{ref}} = 96.7$ Sesgo = 6.62 % C.V. = 4.93 % I.G. = 16.48 %	
$\bar{X} = 209.3$ $X_{\text{ref}} = 200.1$ Sesgo = 4.60 % C.V. = 3.86 % I.G. = 12.32 %		$\bar{X} = 161.3$ $X_{\text{ref}} = 174.6$ Sesgo = 7.62 % C.V. = 3.61 % I.G. = 14.84 %

4.1.2. ESTUDIO DE HUMEDAD

El estudio se desarrolló reproduciendo en la atmósfera controlada unas condiciones de humedad relativa próxima al 100 % para compararlas con humedades inferiores al 50 %, determinando de esta forma la influencia de la humedad.

Los resultados obtenidos se expresan en términos de recuperación en tabla 4.5. En la tabla 4.6, se exponen los resultados del análisis de varianza de dos vías, aplicado a las recuperaciones obtenidas en estas experiencias.

Tabla 4.5. Resultados de los muestreadores sometidos a diferentes grados de humedad relativa en atmósfera controlada.

Concentración (mg/m ³)	Humedad relativa (%)	Tiempo de muestreo (min)	Recuperación (a)	n
9.6	40	90	0.992 ± 0.062	6
9.9	98	90	0.999 ± 0.024	6
174.5	40	480	1.001 ± 0.036	6
200.1	98	480	0.999 ± 0.033	6

(a) = Media ± desviación típica.

(n) = Número de muestreadores.

La influencia de la humedad, se estudió mediante el análisis de varianza de las recuperaciones obtenidas en cada caso, calculadas según la fórmula:

$$r = \frac{C_t}{C_A}$$

donde:

C_t = Concentración obtenida mediante el análisis de las muestras.

C_A = Concentración teórica de la atmósfera.

Tabla 4.6. Resultados del análisis de varianza de las recuperaciones obtenidas en las experiencias realizadas en atmósferas controladas.

Fuente de variación	g.l.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F calculada	
Humedad relativa	1	1.3067 E-04	1.3067 E-04	0.077	NS
Concentración	1	3.2667 E-05	3.2667 E-05	0.019	NS
Interacción	1	1.0417 E-04	1.0417 E-04	1.0417 E-04	NS
Error	20	0.034	7.1858 E-04		

NS: No significativo al 5 %.

g.l.: Grados de libertad.

Los resultados del análisis de varianza muestran que en las condiciones ensayadas, la humedad no influye en la captación de isoflurano mediante difusión molecular.

4.1.3. ESTUDIO DE ALMACENAMIENTO

Para comprobar el efecto del almacenamiento se utilizaron cuatro muestreadores expuestos durante 90 minutos y dos muestreadores expuestos durante 480 minutos, a dos niveles de concentración. En la tabla 4.7 se recogen los resultados obtenidos, expresados en términos de recuperación, tras analizar dichos muestreadores al cabo de dos semanas de almacenamiento a temperatura ambiente.

El resultado obtenido en el estudio de almacenamiento cumple ampliamente las condiciones de impuestas por el protocolo del INSHT (INSHT, 1990), cuyo requisito es que la diferencia entre los resultados de muestras analizadas inmediatamente después de su captación y las almacenadas, no debe superar el 10 %. En nuestro caso las muestras se pueden almacenar como mínimo durante el periodo ensayado sin pérdidas significativas.

Tabla 4.7. Resultados de los muestreadores almacenados durante dos semanas a temperatura ambiente antes de su análisis.

Concentración (mg/m ³)	Tiempo (min)	a		b	
		n	r	n	r
15.2	90	6	1.001	4	0.998
198.4	480	6	1.001	2	1.091

a = Muestreadores expuestos a la concentración indicada y analizados inmediatamente después de finalizar la exposición.

b = Muestreadores expuestos a la concentración indicada y analizados a las dos semanas de finalizar la exposición.

n = Número de muestreadores.

r = Recuperación, calculada según la expresión: $r = \frac{C_t}{C_A}$

C_t = Concentración obtenida mediante el análisis de las muestras.

C_A = Concentración teórica de la atmósfera.

Como resultado de las experiencias realizadas se dispone de un método de toma de muestra de isoflurano validado en el rango de concentraciones de 9.6 a 200.1 mg/m³ y tiempos entre 90 y 480 minutos que cumple los protocolos del INSHT (INSHT, 1990) y la norma europea (EN 482). El valor obtenido de la constante SR, que se utilizará para el cálculo posterior de las concentraciones ambientales, es de 0.45 ml/min. Las muestras no vienen afectadas por la humedad y pueden conservarse a 4 °C.

4.2. VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE CAPTACIÓN DE AIRE EXHALADO

4.2.1. ESTUDIO DE CONCENTRACIÓN Y HUMEDAD

El estudio se desarrolló a dos niveles de concentración reproduciendo en la atmósfera controlada unas condiciones de humedad relativa próximas al 100 % para compararlas con humedades inferiores al 50 %, determinando de esta forma la influencia de la humedad en la captación de la muestra de aire exhalado.

La influencia de la humedad y la concentración en la captación, se estudió mediante el análisis de varianza de las recuperaciones obtenidas en cada caso, calculadas según la expresión:

$$r = \frac{C_t}{C_A}$$

donde:

C_t : Concentración obtenida mediante el análisis de las muestras.

C_A : Concentración teórica de la atmósfera.

Los resultados obtenidos, expresados en términos de recuperación, se exponen en la tabla 4.8. En cada experiencia se tomaron seis muestras de 1 litro de aire, repitiendo cinco veces un ciclo de cuatro emboladas (200 ml) por exhalación simulada. En la tabla 4.9, se muestran los resultados del análisis de varianza de dos vías, de las recuperaciones obtenidas en estas experiencias.

La recuperación obtenida en la captación de nuestro aire exhalado, en las condiciones ensayadas, indican que la concentración y la humedad no afectan significativamente a la captación y análisis de este tipo de muestras. Este hecho tiene singular importancia en el caso de la humedad, ya que las muestras de aire exhalado recogidas tendrán una elevada humedad.

Tabla 4.8. Condiciones experimentales y resultados del estudio muestreo y análisis en atmósferas controladas de isoflurano.

Volumen de captación (litros)	Humedad relativa (%)	Concentración (mg/m ³)	Recuperación C _i /C _A (a)	n
1 (5 x 0.2)	40	5.0	0.986 ± 0.033	6
1 (5 x 0.2)	40	24.8	1.023 ± 0.013	6
1 (5 x 0.2)	100	5.0	1.007 ± 0.022	6
1 (5 x 0.2)	100	24.8	1.009 ± 0.029	6
1 (5 x 0.2)	50	15.2	0.998 ± 0.017 (b)	2

C_i = Concentración obtenida en el tubo adsorbente.

C_A = Concentración de la atmósfera controlada.

n = Número de muestreadores.

(a) = Media ± desviación estándar.

(b) = Recuperación ± desviación estándar de las muestras analizadas 15 días después de ser tomadas.

Tabla 4.9. Resultados del análisis de varianza de las recuperaciones obtenidas en las experiencias realizadas en atmósferas controladas.

Fuente de variación	g.l.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F calculada	
Humedad relativa	1	7.7042 E-05	7.7042 E-05	0.107	NS
Concentración	1	2.3404 E-03	2.3404 E-03	3.257	NS
Interacción	1	1.9260 E-03	1.9260 E-03	2.680	NS
Error	20	0.014	7.1858 E-04		

NS: No significativo al 5 %.

g.l.: Grados de libertad.

4.2.2. ALMACENAMIENTO

Los resultados de las dos muestras adicionales recogidas en el estudio de concentración y en las mismas condiciones de captación que aquellas y almacenadas durante 15 días, se exponen en la tabla 4.8. Sus resultados están expresados en términos de recuperación.

Como resultado de las experiencias realizadas se dispone de un método para el control biológico de isoflurano en aire exhalado validado en el rango de concentraciones de 5.0 a 24.8 mg/m³ y que puede ser utilizado en condiciones de humedad relativa próximas al 100 %. Del mismo modo las muestras pueden almacenarse sin pérdida a 4 °C.

4.3. ESTUDIO EXPERIMENTAL DE ELIMINACIÓN

Las exposiciones se llevaron a cabo de acuerdo con la estrategia descrita en el apartado 3.3.3.1, y a lo largo de ella se tomaron muestras ambientales y de aire exhalado.

4.3.1. MUESTRAS AMBIENTALES

Se realizó un muestreo ambiental durante todo el periodo de exposición con muestreadores pasivos según se describió en el apartado 3.3.3.2. Las concentraciones de isoflurano en aire ambiental para cada una de las experiencias se expresan en la tabla 4.10 donde puede observarse que hay un amplio rango de concentraciones que varían entre 8.40 y 157.23 mg/m³, lo que permitirá el estudio de eliminación en aire exhalado de dosis bien diferenciadas entre si.

Tabla 4.10. Concentración de isoflurano en aire ambiental.

	C amb (mg/m ³)	Dosis (mg/m ³ x hora)
1 ^a Exp	36.58	140.2
2 ^a Exp	121.64	152.5
3 ^a Exp	157.23	471.6
4 ^a Exp	8.50	26.9
5 ^a Exp	48.65	291.9
6 ^a Exp	69.45	219.9
7 ^a Exp	9.76	13.0
8 ^a Exp	9.54	17.5
9 ^a Exp	84.46	330.8
10 ^a Exp	15.42	44.9
11 ^a Exp	8.40	30.1
12 ^a Exp	17.47	52.4
13 ^a Exp	28.82	110.4
14 ^a Exp	10.83	43.3
15 ^a Exp	52.12	143.3

C amb = Concentración de isoflurano en aire ambiental.

Dosis = Concentración ambiental por el tiempo de exposición.

4.3.2. MUESTRAS DE AIRE EXHALADO

Se tomaron muestras de aire exhalado al finalizar la exposición cada 20 minutos hasta la primera hora y otra muestra a los 90 minutos. En la tabla 4.11 se exponen los valores hallados según el diseño experimental descrito en el apartado 3.3.3.1. El tiempo de muestreo 0, corresponde a la primera muestra recogida entorno a los 10 minutos de finalizar la exposición.

Tabla 4.11. Concentración de isoflurano en aire exhalado al finalizar la exposición.

	Tiempo de muestreo (min)				
	0	20	40	60	90
	Concentración de isoflurano en aire exhalado (mg/m ³)				
1 ^a Exp	3.17	2.51	1.98	1.88	1.54
2 ^a Exp	9.92	8.20	6.24	5.17	3.94
3 ^a Exp	20.91	13.22	12.01	9.03	6.71
4 ^a Exp	0.75	0.72	0.71	0.57	0.56
5 ^a Exp	14.31	8.12	4.85	4.11	3.35
6 ^a Exp	12.01	10.59	7.36	4.54	4.29
7 ^a Exp	3.03	1.86	1.28	1.03	0.80
8 ^a Exp	1.96	1.68	1.32	0.96	0.83
9 ^a Exp	21.04	15.47	10.59	8.51	5.50
10 ^a Exp	1.76	1.18	0.90	0.77	0.52
11 ^a Exp	1.98	1.31	1.06	0.94	0.76
12 ^a Exp	2.00	1.71	1.30	1.11	0.98
13 ^a Exp	3.58	2.88	2.48	2.19	1.84
14 ^a Exp	1.16	1.09	0.87	0.74	0.56
15 ^a Exp	4.26	3.36	2.77	2.46	1.94

En la figura 4.1 se representa gráficamente los perfiles de eliminación de las 15 situaciones de exposición estudiadas.

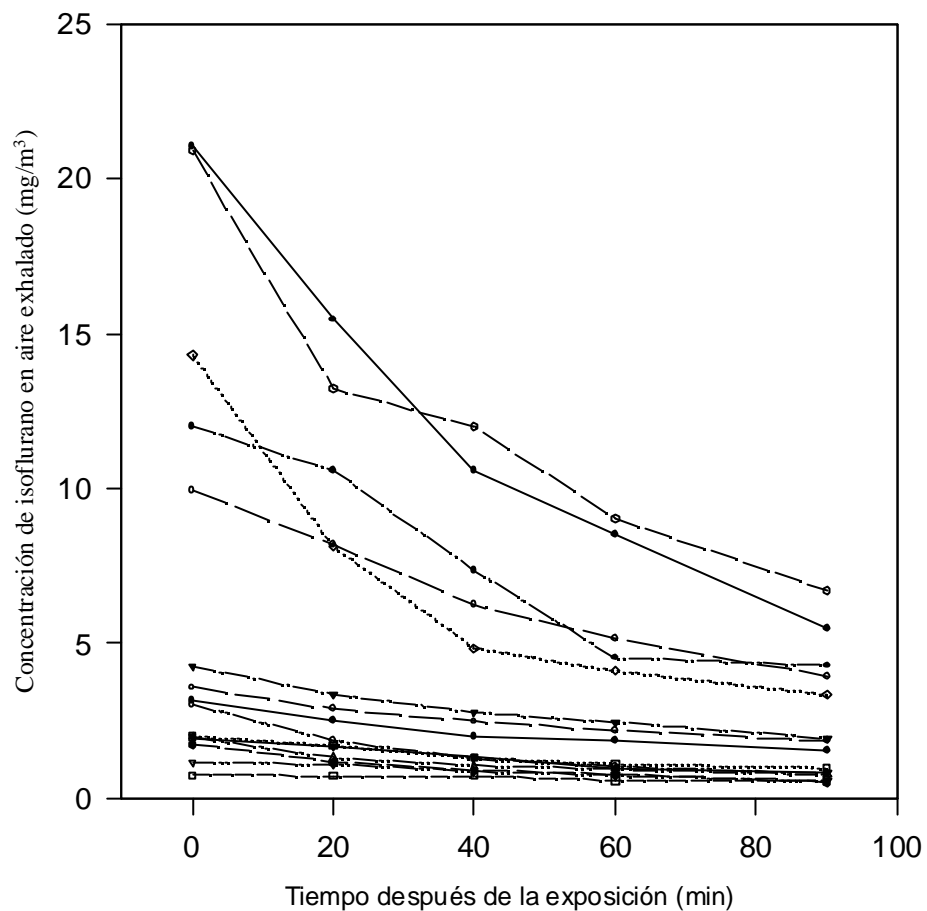


Fig. 4.1. Perfiles de eliminación de las exposiciones estudiadas según la tabla 4.11.

A la vista de los resultados obtenidos se observa que las exposiciones en las que la dosis recibida era superior (exposiciones 2^a, 3^a, 5^a, 6^a y 9^a) los valores iniciales en aire exhalado también son mayores que aquellos otros que corresponden a niveles más bajos de dosis.

En ambos casos los perfiles de eliminación son similares tanto a los descritos en la bibliografía correspondientes a estudios de eliminación en pacientes anestesiados (Chuliá, 1988), como a los perfiles obtenidos para otros disolventes

orgánicos que se eliminan mayoritariamente por vía respiratoria, tales como el percloroetileno. En este caso se han descrito perfiles de eliminación tanto a nivel experimental (Stewart y cols., 1961; Stewart y cols., 1970; Fernández y cols., 1977; Hake y Stewart, 1977; Monster y cols., 1979) como mediante modelos matemáticos de eliminación respiratoria (Guberán y Fernández, 1974; Cromwell y cols., 1971).

En todos los casos la eliminación alveolar de los compuestos orgánicos por vía respiratoria siempre tiene una fase rápida en la primera etapa de eliminación seguida de una fase de eliminación más lenta.

En nuestro caso y dada la estrategia utilizada para la recogida de las muestra, ésta se ha realizado después de la primera fase, los primeros 10 minutos, obviando por tanto la imprecisión debida a las rápidas variaciones de concentración que se producen en ella.

Los valores puntuales de la relación entre la concentración de isoflurano en aire exhalado, recogidas a diferentes tiempos después de finalizar la exposición según la tabla 4.11 y la concentración ambiental de isoflurano a la que el individuo ha estado expuesto en cada caso según la tabla 4.10 se exponen en la tabla 4.12.

Tabla 4.12. Relación aire exhalado / aire ambiental expresada como cociente de concentraciones.

	Tiempo de muestreo (min)				
	0	20	40	60	90
	(Concentración aire exhalado / concentración ambiental) x 10				
1ª Exp	0.87	0.69	0.54	0.52	0.42
2ª Exp	0.82	0.67	0.51	0.42	0.32
3ª Exp	1.33	0.84	0.76	0.57	0.43
4ª Exp	0.88	0.85	0.83	0.68	0.66
5ª Exp	2.94	1.67	1.00	0.84	0.69
6ª Exp	1.73	1.52	1.06	0.65	0.62
7ª Exp	3.10	1.91	1.31	1.06	0.82
8ª Exp	2.05	1.76	1.38	1.00	0.87
9ª Exp	2.49	1.83	1.25	1.01	0.65
10ª Exp	1.14	0.76	0.59	0.50	0.34
11ª Exp	2.36	1.56	1.26	1.12	0.91
12ª Exp	1.14	0.98	0.74	0.63	0.56
13ª Exp	1.24	1.00	0.86	0.76	0.64
14ª Exp	1.07	1.01	0.80	0.68	0.52
15ª Exp	0.82	0.64	0.53	0.47	0.37
Media	1.60	1.18	0.90	0.73	0.59
S.D.	0.79	0.47	0.30	0.23	0.19

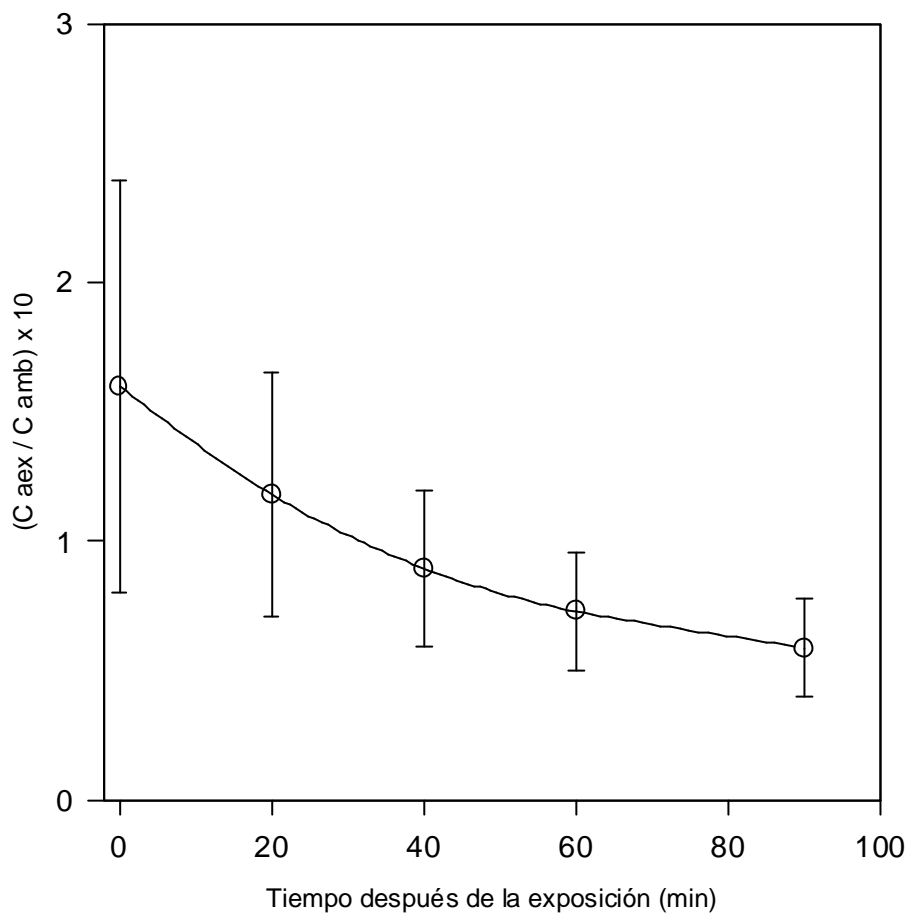


Fig. 4.2. Perfiles de eliminación correspondiente a los valores medios de las exposiciones estudiadas según la tabla 4.12.

En la figura 4.2 se representa el perfil de eliminación correspondiente a los valores medios de la tabla 4.12, así como la precisión para cada periodo de muestreo.

4.4. ESTUDIO EXPERIMENTAL CON TRABAJADORES EXPUESTOS

4.4.1. MUESTREO AMBIENTAL

Los resultados del muestreo ambiental de la población general, así como su distribución según sexo y profesión desempeñada quedan expuestos en la tabla 4.13.

Tabla 4.13. Resultados de la concentración ambiental de la población global estudiada distribuida por sexo y profesión.

	Sexo			Profesión		
	Global	Hombres	Mujeres	Anestesiólogo	Cirujano	Enfermero
n	178	104	74	84	16	78
	Concentración de isoflurano en aire ambiental (mg/m ³)					
Media	22.24	23.99	19.77	24.71	37.33	16.47
Mediana	16.62	16.56	16.65	16.56	33.82	14.52
Máximo	157.23	157.23	84.97	157.23	101.79	44.48
Mínimo	1.14	1.14	2.13	1.14	15.56	1.16
DS	21.27	25.36	13.39	26.56	21.58	10.05
ES	1.59	2.49	1.56	2.90	5.39	1.14
MG	16.23	16.31	16.10	16.92	33.12	13.40
DSG	2.23	2.43	1.95	2.36	1.62	2.02

n = Tamaño de la muestra.

DS = Desviación estándar.

ES = Error estándar.

MG = Media geométrica.

DSG = Desviación estándar geométrica.

De los resultados globales obtenidos en nuestro estudio se desprende que la mediana de la concentración ambiental de isoflurano corresponde a 16.62 mg/m^3 con un intervalo entre $1.14\text{-}157.23 \text{ mg/m}^3$. Los resultados de un trabajo similar, muestreando 45 sujetos expuestos, conducen una mediana de 20.81 mg/m^3 , con un intervalo más restringido que oscila entre $2.69\text{-}81.3 \text{ mg/m}^3$ (Imbriani y cols., 1988). Asimismo, en un trabajo llevado a cabo en quirófanos de siete hospitales las medias aritméticas de la concentración de isoflurano ambiental halladas en cada hospital oscilaron entre 1.8 y 22.3 (Sass-Kortsak y cols., 1992) que comparada con la de nuestro trabajo muestra como los niveles hallados por estos autores son inferiores a los descritos, ya que la media aritmética de la concentración ambiental de isoflurano en nuestro caso es de 22.24 mg/m^3 . Esta diferencia se acentúa más si comparamos nuestros resultados con los obtenidos por Rajhans y colaboradores que obtuvieron valores aún más bajos para la media aritmética de la concentración ambiental de isoflurano en quirófanos, 0.45 mg/m^3 con un intervalo que oscila entre 0.07 y 6.79 mg/m^3 , en un estudio realizado en 146 personas expuestas (Rajhans y cols., 1989). Tanto en el caso anterior como en este, el trabajo de campo se llevó en hospitales canadienses, donde existe una legislación específica muy restrictiva en relación con las condiciones de extracción y ventilación de los quirófanos hospitalarios, de ahí que los niveles medios resulten muy por debajo de los encontrados en nuestro trabajo.

En la figura 4.3 se muestra el histograma de los valores de la concentración ambiental (C_{amb}) expresada en mg/m^3 de la totalidad de la población estudiada. De la inspección visual de los resultados cabe suponer que estos sigan una distribución logarítmico normal. Este hecho ya ha sido estudiado experimentalmente para otros contaminantes por diversos autores, demostrando que la concentración de un compuesto medida durante un determinado ciclo de trabajo es una variable aleatoria que sigue una distribución de probabilidad logarítmico-normal, es decir, que los logaritmos de dicha variable siguen una ley normal. En este caso la variabilidad se estudia mediante la desviación estándar geométrica. Un valor de desviación estándar geométrica igual a 1 indica ausencia de variabilidad, siendo el valor igual a

3 indicativo de una variabilidad muy alta (De Luna y cols., 1979; Leidl y cols., 1977; Patty's, 1985; Jarh, 1987).

En nuestro caso, y para comprobar ese extremo se realizó la transformación logarítmica de los datos cuyo histograma se muestra en la figura 4.4. El ajuste a la normalidad de esta población se expone en la tabla 4.14 junto con la estadística descriptiva de la misma.

El valor esperable de asimetría en una distribución simétrica es 0 y la relación entre ésta y el error estándar (As/ES) se puede interpretar como un nivel estandarizado de aproximación a una distribución normal, siendo inusuales valores que excedan de 2. La curtosis mide la longitud de la cola de una variable aleatoria en relación a una gaussiana con la misma media y varianza, y por tanto, es un valor adimensional independiente de la escala de medida. Su valor está estandarizado, de tal forma que una distribución gaussiana tiene un valor de curtosis igual a 0, por lo que distribuciones con colas muy largas tendrán curtosis positivas, mientras que las que tengan picos más estrechos que la distribución normal tendrán valores negativos de curtosis. Por otro lado, la relación de la curtosis y el error estándar (Cur/ES) se puede considerar como un indicador de desviación de la normalidad, así, una relación inferior a -2 indicará colas más cortas que las de una distribución normal y valores superiores a 2, indican colas mayores de las correspondientes a una distribución normal.

Finalmente el test de ajuste a la normalidad de Shapiro y Wilk (W) (Shapiro y Wilk, 1965) se utiliza para comprobar la hipótesis de que una variable aleatoria tiene valores correspondientes a una población distribuida normalmente, con media y varianza igual a la de la muestra.

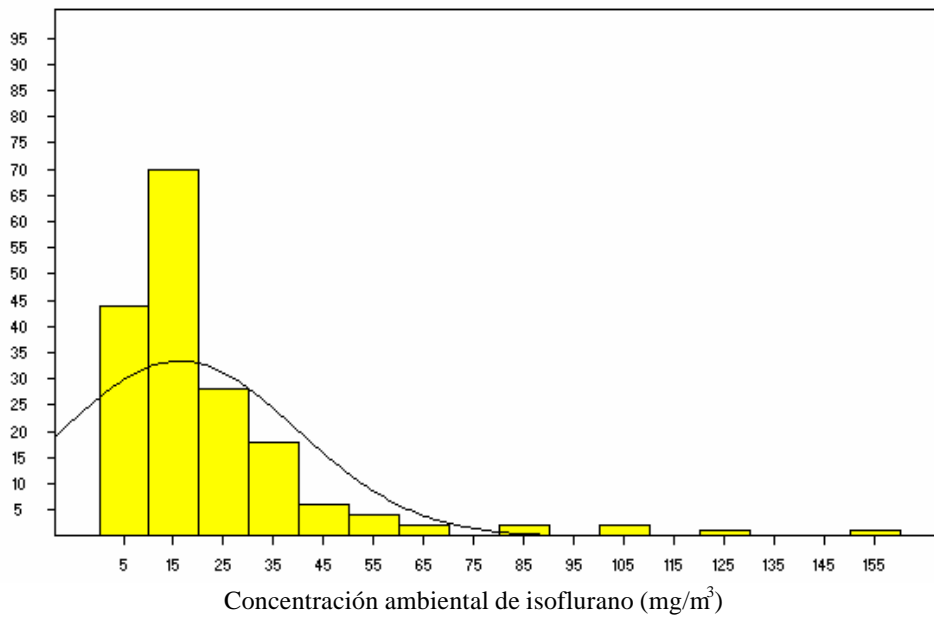


Fig. 4.3. Histograma de la concentración ambiental global de los individuos expuestos. En el eje de ordenadas se expresa el número de individuos expuestos.

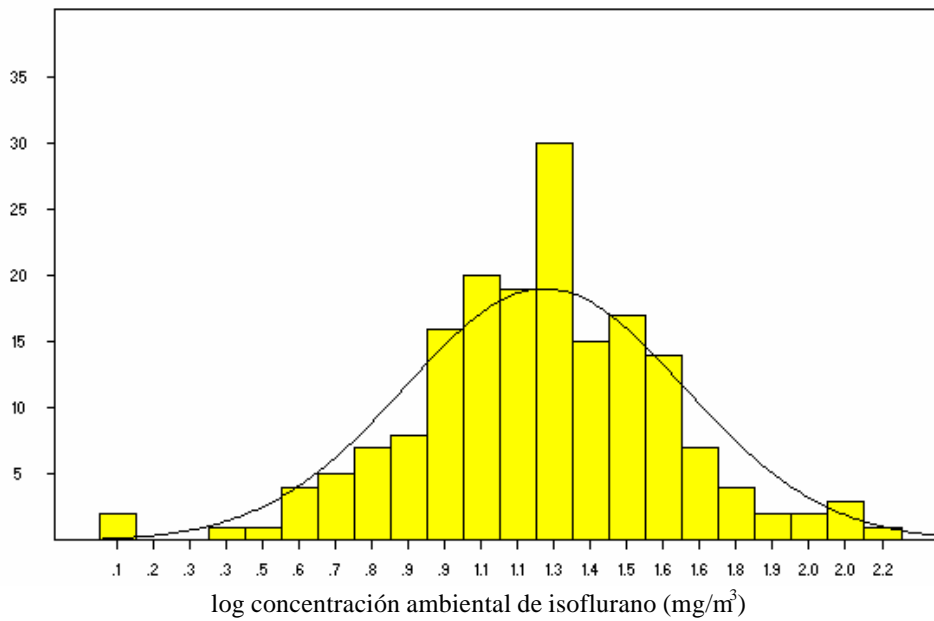


Fig. 4.4 Histograma del logaritmo de la concentración ambiental global de los individuos expuestos. En el eje de ordenadas se expresa el número de individuos expuestos.

Tabla 4.14. Resultados del logaritmo de la concentración ambiental de la población global estudiada distribuida por sexo y profesión.

	Sexo			Profesión		
	Global	Hombres	Mujeres	Anestesiólogo	Cirujano	Enfermero
n	178	104	74	84	16	78
	log concentración de isoflurano en aire ambiental (mg/m ³)					
Media	1.21	1.21	1.21	1.23	1.52	1.13
Mediana	1.22	1.22	1.22	1.22	1.53	1.16
Máximo	2.20	2.20	1.93	2.20	2.01	1.65
Mínimo	0.06	0.06	0.33	0.06	1.19	0.06
DS	0.35	0.39	0.29	0.37	0.21	0.30
ES	0.03	0.04	0.03	0.04	0.05	0.03
AS	- 0.20	- 0.13	- 0.40	0.06	0.60	- 0.78
As/ES	- 1.06	- 0.55	- 1.38	0.23	0.95	- 2.81
Curtosis	0.88	0.64	0.45	0.61	- 0.20	0.95
Cur/ES	2.41	1.33	0.79	1.14	- 0.17	1.71
W	0.98	0.98	0.98	0.98	0.96	0.96
Sig	0.56	0.65	0.70	0.81	0.59	0.03

n = Tamaño de la muestra.

AS = Asimetría.

W = Ajuste a la normalidad.

Sig = Significación.

En nuestro caso, tanto los valores de asimetría y curtosis como la significación estadística del test de ajuste a la normalidad de Shapiro y Wilk, indican que la distribución de los logaritmos de la concentración ambiental de isoflurano se ajusta a una distribución normal tanto globalmente, como distribuida según el sexo y

la profesión. Este hecho confirma experimentalmente la hipótesis de que la concentración ambiental de isoflurano medida durante el ciclo habitual de trabajo sigue una distribución logarítmico normal con una variabilidad moderada ($DSG = 2.23$). Nuestra variabilidad es muy inferior a la hallada por otros autores, que en un estudio realizado para evaluar la concentración de isoflurano en diversos hospitales llegan a obtener valores de desviación estándar geométrica que oscilaron entre 1 y 5, aunque la población, en cada caso, siempre fue inferior a 53 personas (Sass-Kortsak y cols., 1992).

4.4.2. MUESTREO DE AIRE EXHALADO

Los resultados de las muestras de aire exhalado al final de la jornada laboral de la población general, así como su distribución según sexo y actividad laboral desempeñada quedan expuestos en la tabla 4.15.

Tabla 4.15. Resultados de la concentración de isoflurano en aire exhalado de la población global estudiada distribuida por sexo y profesión.

	Sexo			Profesión		
	Global	Hombres	Mujeres	Anestesiólogo	Cirujano	Enfermero
n	178	104	74	84	16	78
	Concentración de isoflurano en aire exhalado (mg/m^3)					
Media	4.31	4.44	4.12	4.58	7.72	3.32
Mediana	3.03	2.88	3.07	2.89	5.97	2.78
Máximo	26.09	26.09	22.96	26.09	21.76	16.20
Mínimo	0.15	0.15	0.36	0.17	1.27	0.15
DS	4.54	4.88	4.05	5.17	5.73	2.95
ES	0.34	0.48	0.47	0.56	1.43	0.33
MG	2.85	2.84	2.87	2.99	5.83	2.34
DSG	2.51	2.64	2.35	2.47	2.26	2.43

n = Tamaño de la muestra.

En la figura 4.5 se muestra el histograma de los valores de la concentración en aire exhalado de isoflurano al final de la exposición (C_{aex}) expresada en mg/m^3 de la totalidad de la población estudiada, al igual que los datos obtenidos para las concentraciones ambientales, éstos también se distribuyen de forma logarítmico-normal a lo largo del tiempo. Para comprobar ese extremo se realizó la transformación logarítmica de los datos cuyo histograma se muestra en la figura 4.6. El ajuste a la normalidad de esta población se expone en la tabla 4.16 junto con la estadística descriptiva de la misma.

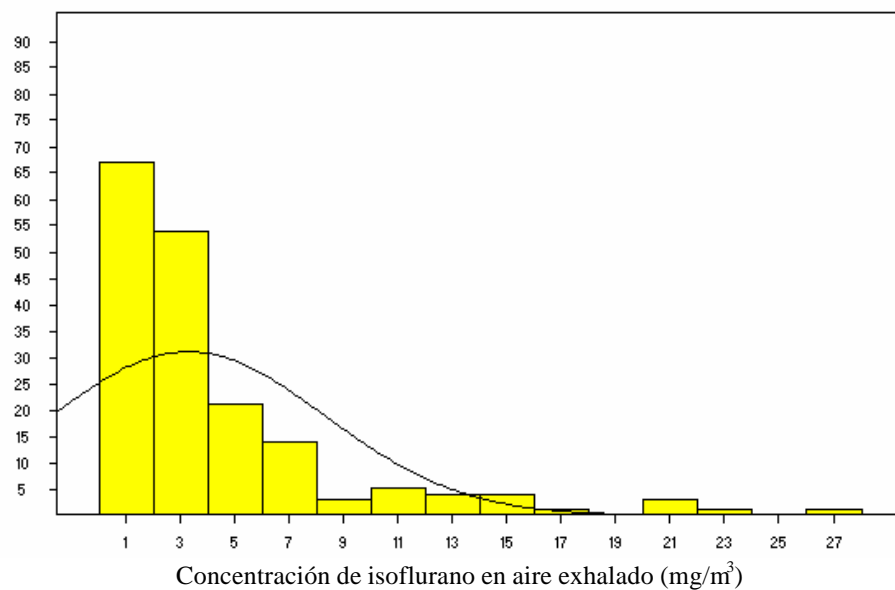


Fig. 4.5. Histograma de la concentración en aire exhalado global de los individuos expuestos. En el eje de ordenadas se expresa el número de individuos expuestos.

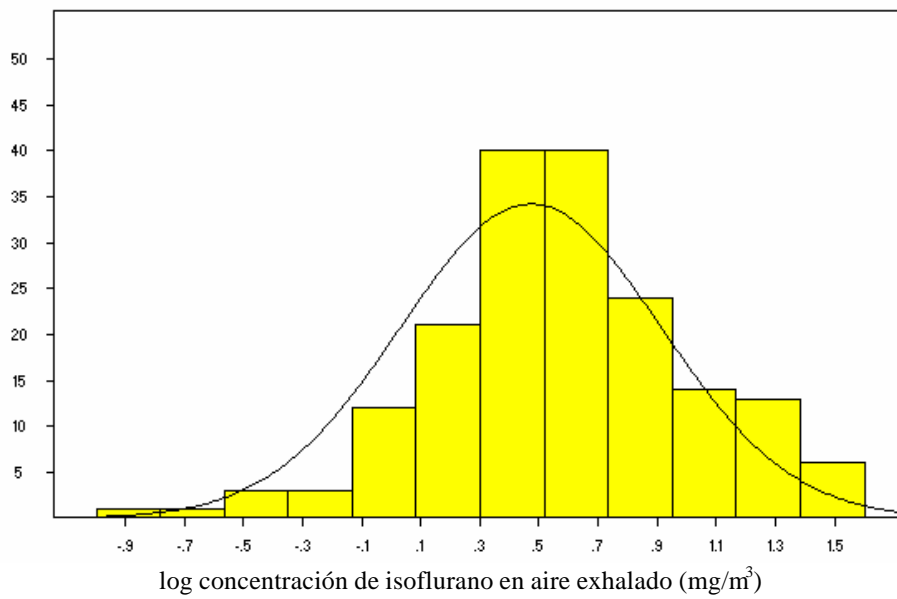


Fig. 4. 6. Histograma del logaritmo de la concentración en aire exhalado global de los individuos expuestos. En el eje de ordenadas se expresa el número de individuos expuestos.

Al igual que la distribución de los logaritmos de la concentración ambiental de isoflurano, tanto los valores de asimetría y curtosis como la significación estadística del test de ajuste a la normalidad de Shapiro y Wilk, indican que la distribución de los logaritmos de la concentración en aire exhalado de isoflurano se ajusta a una distribución normal tanto, globalmente como distribuida según el sexo y la profesión.

Tabla 4.16. Resultados del logaritmo de la concentración de isoflurano en aire exhalado de la población global estudiada distribuida por sexo y profesión.

	Sexo			Profesión		
	Global	Hombres	Mujeres	Anestesiólogo	Cirujano	Enfermero
n	178	104	74	84	16	78
	log concentración de isoflurano en aire exhalado (mg/m ³)					
Media	0.46	0.45	0.46	0.48	0.77	0.37
Mediana	0.48	0.46	0.49	0.46	0.78	0.44
Máximo	- 0.82	1.42	1.36	1.42	1.34	1.21
Mínimo	1.42	- 0.82	- 0.44	- 0.76	0.10	- 0.82
DS	0.40	0.42	0.37	0.39	0.35	0.39
ES	0.03	0.04	0.04	0.04	0.09	0.04
AS	- 0.12	- 0.20	0.56	0.19	- 0.21	- 0.49
As/ES	- 0.67	- 0.84	0.19	0.69	- 0.35	- 1.75
Curtosis	0.49	0.64	- 0.16	0.50	- 1.13	0.48
Cur/ES	1.34	1.33	- 0.28	0.93	- 0.93	0.87
W	0.98	0.97	0.98	0.97	0.98	0.97
Sig	0.22	0.16	0.69	0.20	0.91	0.33

n = Tamaño de la muestra.

AS = Asimetría.

W = Ajuste a la normalidad.

Sig = Significación.

4.4.3. ESTUDIO DE CORRELACIÓN DE LAS PRINCIPALES VARIABLES

Se ha procedido a un estudio de correlación entre los parámetros ambientales y biológicos determinados en este trabajo, realizando previamente una transformación logarítmica de los datos.

Esta correlación se ha realizado tanto en el total de la población (fig. 4.7), como en la población distribuida según sexo (figs. 4.8 y 4.9) y profesión (figs. 4.10; 4.11 y 4.12).

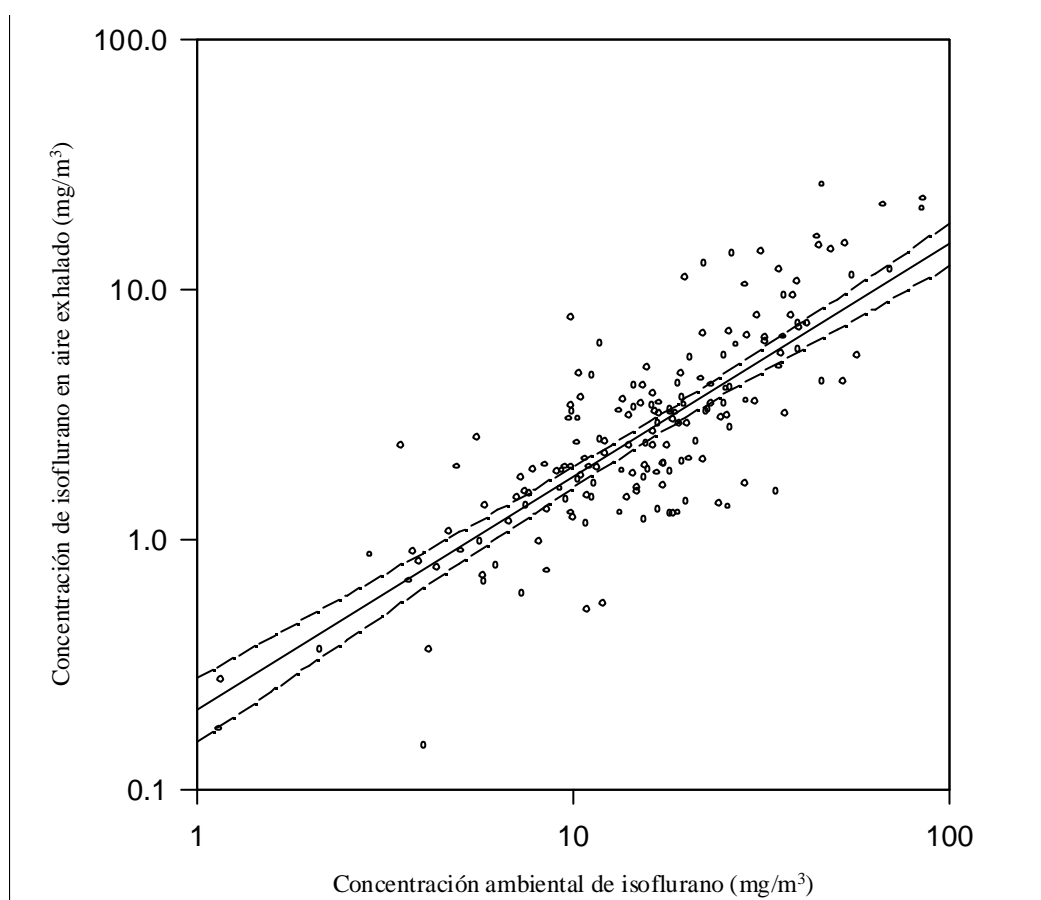


Fig. 4.7. Correlación lineal entre la concentración ambiental de isoflurano y la concentración de isoflurano en aire exhalado en la totalidad de la población expuesta.

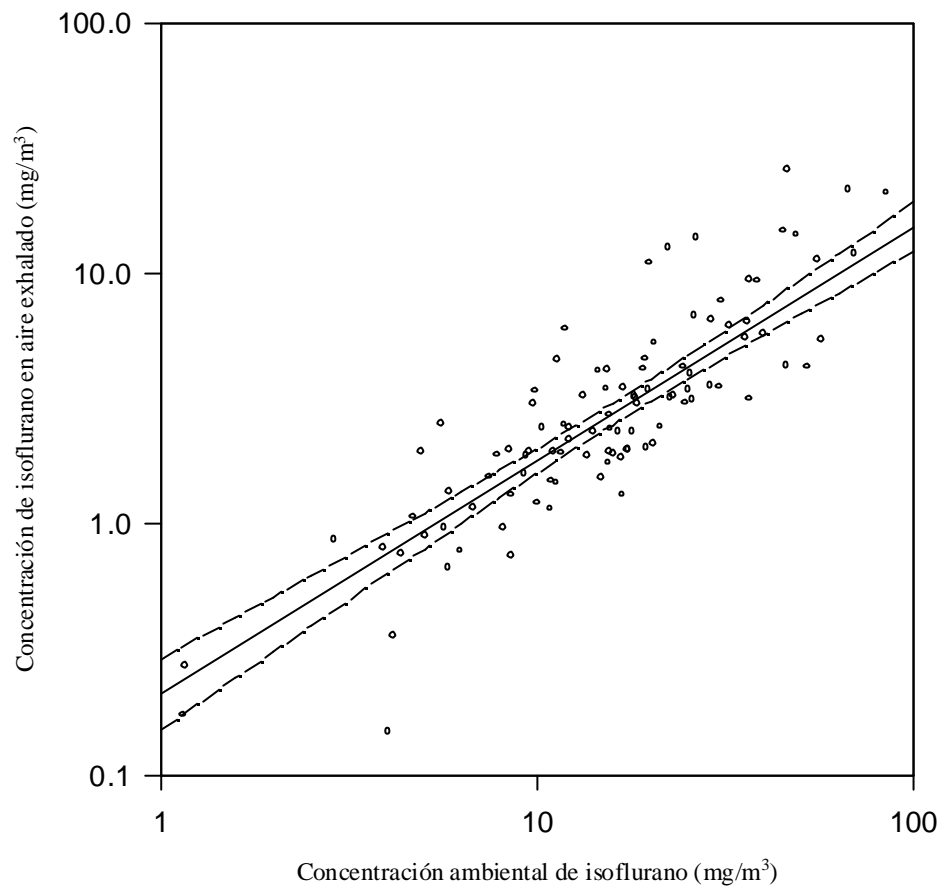


Fig. 4.8. Correlación lineal entre la concentración ambiental de isoflurano y la concentración de isoflurano en aire exhalado en hombres.

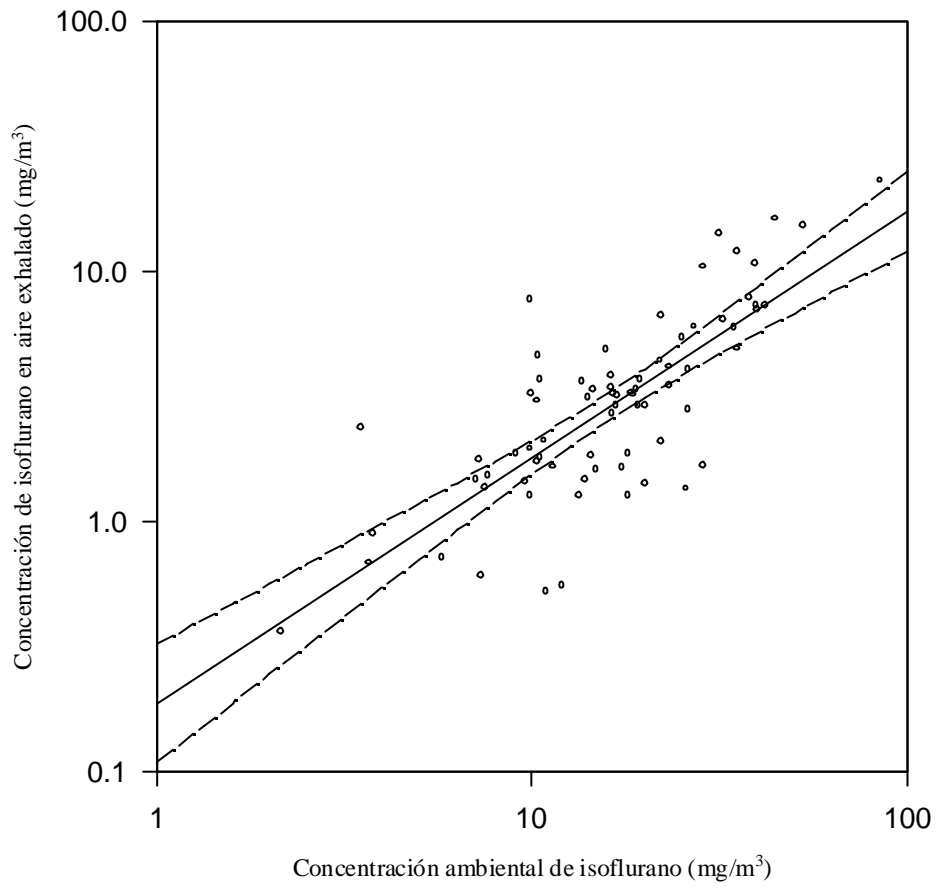


Fig. 4.9. Correlación lineal entre la concentración ambiental de isoflurano y la concentración de isoflurano en aire exhalado en mujeres.

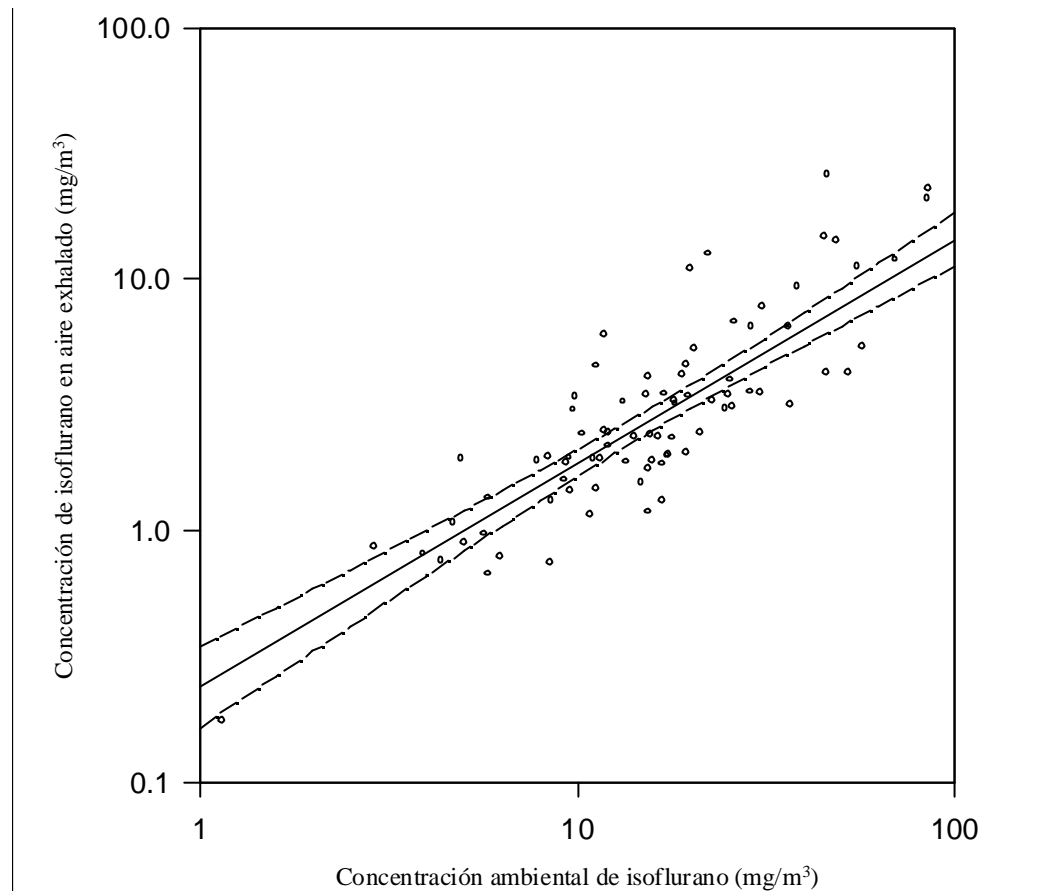


Fig. 4.10. Correlación lineal entre la concentración ambiental de isoflurano y la concentración de isoflurano en aire exhalado en el grupo de anesestiólogos.

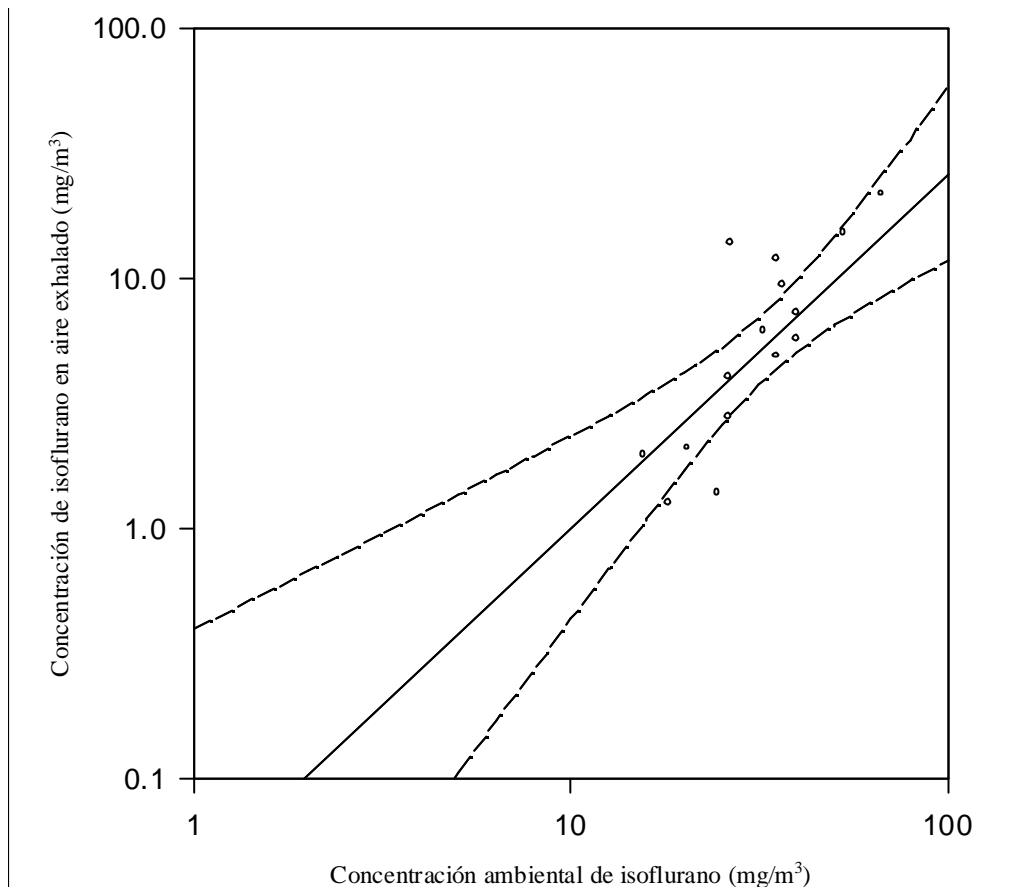


Fig. 4.11. Correlación lineal entre la concentración ambiental de isoflurano y la concentración de isoflurano en aire exhalado en el grupo de cirujanos.

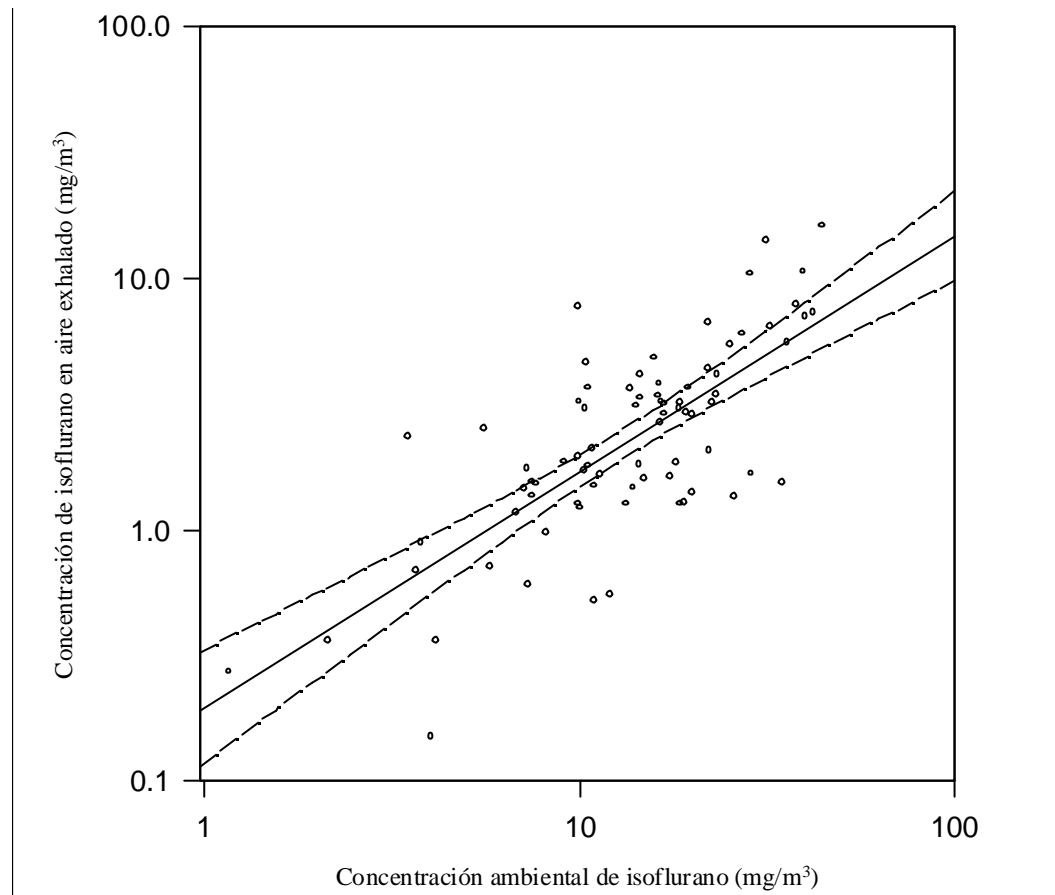


Fig. 4.12. Correlación lineal entre la concentración ambiental de isoflurano y la concentración de isoflurano en aire exhalado en el grupo de enfermeros.

La correlación global obtenida entre los niveles de concentración de isoflurano en el aire exhalado de una población expuesta y los correspondientes niveles ambientales de este anestésico ($r = 0.82$) resulta altamente significativa ($p = 0.0001$) (tabla 4.17).

Asimismo, la correlación obtenida al distribuir los valores globales según el sexo o la profesión (figs. 4.8, 4.9, 4.10, 4.11 y 4.12) también muestran una elevada significación estadística (tabla 4.17).

Tabla 4.17. Parámetros de regresión correspondientes a la recta $\log y = a + b \log x$.

	n	a	b	r	p
Población general	178	- 0.69	0.95	0.82	0.0001
Hombres	104	- 0.68	0.93	0.85	0.0001
Mujeres	74	- 0.73	0.98	0.77	0.0001
Anestesiólogos	84	- 0.62	0.89	0.85	0.0001
Cirujanos	16	- 1.23	1.31	0.78	0.0040
Enfermeros	78	- 0.74	0.99	0.78	0.0001

y = Concentración de isoflurano en aire exhalado final (mg/m^3).

x = Concentración de isoflurano en aire ambiental (mg/m^3).

n = Tamaño muestral.

r = Coeficiente de regresión.

Por otro lado, la pendiente de la recta de regresión correspondiente al total de la población ($b = 0.95$) es similar a la de la población cuando está distribuida según sexo o profesión, que oscilan entre 0.89 y 0.99, a excepción del grupo de cirujanos, lo cual está plenamente justificado si tenemos en cuenta la baja población estudiada en este caso (tabla 4.17).

4.4.4. ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES

En la tabla 4.18 se expone la matriz de correlación entre las diferentes variables analizadas. La correlación de cada variable con todas las otras y las comunalidades obtenidas entre las variables estudiadas se representan en la tabla 4.19).

Tabla 4.19. Correlación múltiple de cada variable con todas las demás variables y su comunalidad.

	Cm	C
1 Sexo	0.40429	0.7780
2 Profesión	0.44154	0.8024
3 Tiempo de exposición	0.33982	0.7314
4 C amb	0.82937	0.8013
5 log C amb	0.88226	0.8597
6 C aex	0.82447	0.7648
7 log C aex	0.88047	0.8416
8 Volumen de quirófano	0.36573	0.7202
9 Dosis de isoflurano	0.33300	0.5021
10 nº de intervenciones	0.24461	0.6973
11 Tipo de intervención	0.43050	0.7214

Cm = Correlación múltiple.

C = Comunalidad.

En la tabla 4.20 se exponen los datos de varianza explicada. De los resultados obtenidos se deduce que el factor 1 explica el 34 % de la varianza total, siendo necesario 2 factores para explicar el 50.25 de la misma. Estos datos son estadísticamente significativos.

Tabla 4.20. Varianza explicada por los factores.

Factor	Varianza explicada	Porcentaje acumulativo de la varianza <i>en los datos</i>	Porcentaje acumulativo de la varianza <i>en el factor</i>	Carmines Theta
1	3.7465	0.3406	0.4558	0.8064
2	1.7812	0.5025	0.6725	
3	1.5064	0.6395	0.8557	
4	1.1859	0.7473	1.0000	
5	0.8288	0.8226		
6	0.6006	0.8772		
7	0.4931	0.9220		
8	0.3673	0.9554		
9	0.2457	0.9778		
10	0.1954	0.9955		
11	0.0490	1.0000		

Según se expone en la tabla 4.21, las variables que presentan mayor grado de correlación son logaritmo de la concentración ambiental de isoflurano ($\log C_{amb}$) y log de la concentración de isoflurano en aire exhalado al final de la exposición ($\log C_{aex}$), seguidas de las variables concentración ambiental de isoflurano (C_{amb}) y concentración de isoflurano en aire exhalado al final de la exposición (C_{aex}).

Tabla 4.21. Composición de los factores tras la rotación varimax.

		Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4
		1	2	3	4
log C amb	5	0.913	0.000	0.000	0.000
log C aex	7	0.902	0.000	0.000	0.000
C amb	4	0.885	0.000	0.000	0.000
C aex	6	0.867	0.000	0.000	0.000
Sexo	1	0.000	0.869	0.000	0.000
Profesión	2	0.000	0.856	0.000	0.000
Volumen del quirófano	8	0.000	0.000	0.844	0.000
Tipo de intervención	11	0.000	0.000	0.828	0.000
nº de intervenciones	10	0.000	0.000	0.000	0.811
Tiempo de exposición	3	0.000	0.000	0.313	0.796
Dosis de isoflurano	9	0.483	- 0.311	0.000	- 0.403

El factor 1 (F_1), tras la rotación, está constituido por las variables logaritmo de la concentración ambiental de isoflurano, log de la concentración de isoflurano en aire exhalado al final de la exposición, concentración ambiental de isoflurano y concentración de isoflurano en aire exhalado al final de la exposición así como por la dosis de isoflurano administrada al paciente. El factor 2 (F_2) está constituido por las variables sexo, profesión y dosis de isoflurano administrada al paciente. El factor 3 (F_3) está constituido por las variables, volumen del quirófano, tipo de intervención quirúrgica practicada y tiempo de exposición. Y el factor 4 (F_4) lo constituyen las

variables, número de intervenciones quirúrgicas diarias, tiempo de exposición y la dosis de isoflurano administrada al paciente.

En las figuras 4.13 y 4.14 se observa la distribución muestral agrupada según F_1/F_2 , F_1/F_3 , donde se dibujan, en el primer caso, dos poblaciones diferentes en relación con la profesión y el sexo (variables relacionadas entre sí) y la figura 4.14, correspondiente a F_1/F_3 , donde se dibujan 3 poblaciones en relación con el volumen del quirófano, tiempo de exposición y el tipo de intervención quirúrgica.

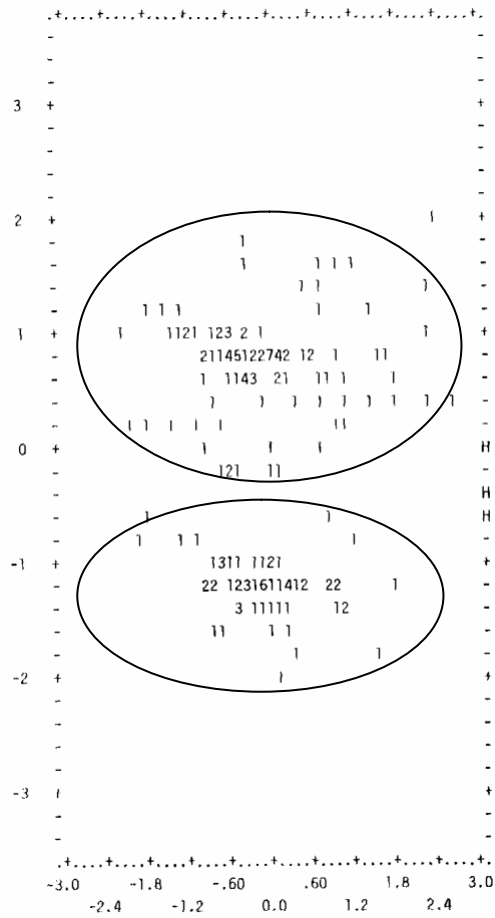


Fig. 4.13. Distribución muestral agrupada según F_1/F_2 .

Los resultados obtenidos nos definen dos conjuntos de variables. Uno que está constituido por la concentración ambiental y la concentración de isoflurano en aire exhalado y otro, por las condiciones laborales que, como veremos a continuación, son las que van a determinar el grado de exposición y la impregnación biológica de los trabajadores. Estas están en función de las concentraciones ambientales generadas por los sistemas de aplicación de la anestesia y las condiciones de ventilación de los quirófanos.

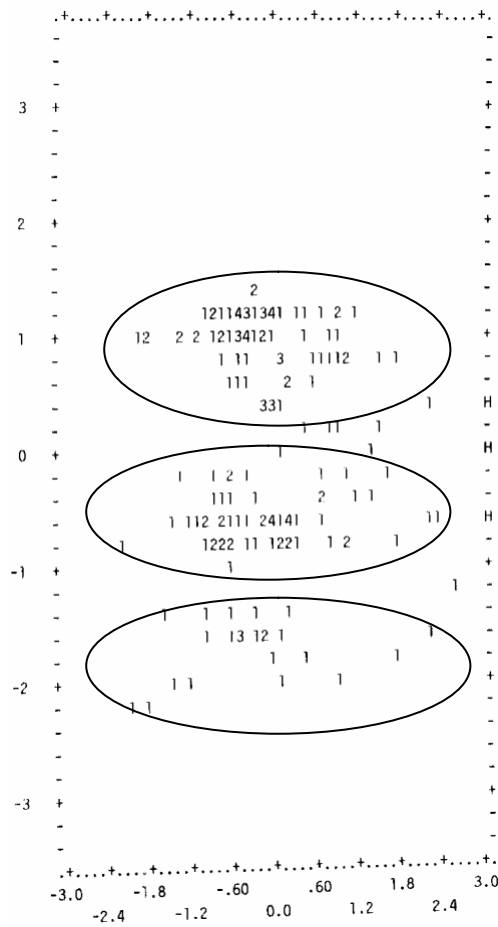


Fig. 4.14. Distribución muestral agrupada según F_1/F_3 .

4.4.5. ANÁLISIS DE LA VARIANZA

Tal y como ha quedado expuesto en el apartado anterior, las variables más correlacionadas con todas las demás son el logaritmo de la concentración ambiental de isoflurano ($\log C_{amb}$) y el logaritmo de la concentración de isoflurano en aire exhalado ($\log C_{aex}$). Resulta adecuado estudiar, mediante el análisis de varianza de una vía, la influencia que puedan tener las distintas variables consideradas en relación con los niveles de isoflurano en aire ambiental y exhalado, que a su vez, han sido los indicadores ambiental y biológico utilizados en nuestro estudio para caracterizar la exposición laboral a este compuesto en quirófanos hospitalarios. La concentración ambiental está medida en base a un muestreo personal y por tanto, es un indicador de la dosis externa a que está expuesto un individuo mientras que la concentración en aire exhalado es un indicador de dosis interna, estrechamente relacionado con el anterior.

Este análisis se ha realizado para aquellas variables que pudieran afectar específicamente, tanto al nivel de concentración ambiental como al indicador biológico. Se han excluido aquellas que no tienen relación alguna con el parámetro estudiado, tales como el sexo y el tiempo de exposición en relación con los niveles de concentración ambiental. Tampoco se han tenido en cuenta aquellas otras que, en relación con el aire exhalado y dada la estrecha relación de éste con la concentración ambiental, se pueden considerar similares a las ya estudiadas.

4.4.5.1. CONCENTRACIÓN DE ISOFLURANO EN AIRE AMBIENTAL

Es conveniente recordar tal como se describe en el apartado 4.3.3.2 que el muestreo ambiental fue personal, colocando siempre el muestreador cerca de las vías respiratorias durante todo el periodo de exposición. Por tanto, el término concentración ambiental, al cual nos referiremos a partir de ahora, refleja la concentración de isoflurano en aire ambiental a que está expuesto cada individuo estudiado.

4.4.5.1.1. PROFESIÓN

Uno de los aspectos que despierta más interés es conocer la posible relación entre la tarea específica que realizan los distintos profesionales que trabajan dentro del quirófano y su grado de exposición.

En la tabla 4.14 se expresan los resultados de los logaritmos de las concentraciones ambientales de isoflurano agrupadas según la profesión desempeñada.

Del análisis de la varianza podemos afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas entre la concentración ambiental de isoflurano de la población expuesta distribuida según la profesión desempeñada ($p = 0.0001$) (tabla 4.22 y fig. 4.15).

Realizando una comparación entre los distintos grupos de profesiones solamente encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de cirujanos con cualquiera de los otros dos (anestesiólogos $p = 0.001$ y enfermeros $p = 0.0001$).

Tabla 4.22. Resultados del análisis de varianza de la variable profesión en relación con el log C amb.

Fuente de variación	g.l.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F calculada	p
Profesión	2	2.10	1.05	9.51	0.0001
Error	175	19.34	0.11		

g.l. = Grados de libertad.

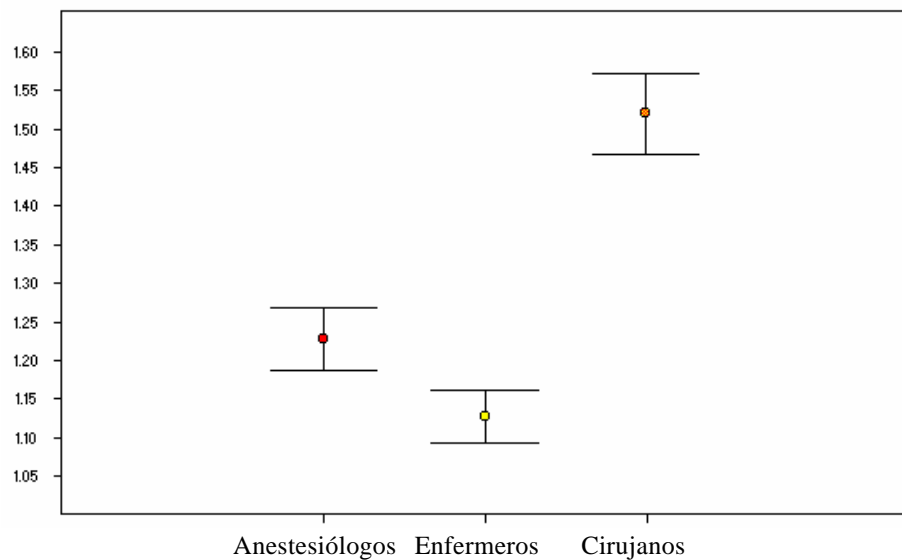


Fig. 4.15. Comparación de medias entre las diferentes profesiones del personal de quirófano. En el eje de ordenadas se expresa el log de la concentración ambiental de isoflurano (mg/m^3).

Estos resultados se podrían interpretar teniendo en cuenta dos aspectos, primero que el cirujano es el profesional que está más cerca de las fuentes de contaminación (respirador y enfermo) y segundo, que tanto el anestesiólogo como el personal de enfermería, tienen mayor movilidad, tanto dentro como fuera del quirófano. Resultados similares encuentran, Rajhans y colaboradores en un estudio realizado con 146 personas expuestas a isoflurano en diferentes quirófanos de hospitales canadienses. Aunque las concentraciones medias son mucho más bajas, la distribución de las mismas según la profesión, siguen un perfil similar al nuestro. Así la concentración media alcanzada por el grupo de cirujanos es 3 veces superior a la de los anestesiólogos y 4 veces superior a la de los enfermeros (Rajhans y cols. 1989). En nuestro estudio (tabla 4.13) la concentración media alcanzada por los cirujanos es 2 veces superior a la de los anestesiólogos y 2.5 veces superior a la de los enfermeros. Unceta-Barrenechea y colaboradores también destacan que los cirujanos son los que presentan mayor índice de exposición al halotano (Unceta-Barrenechea y cols., 1989). Sin embargo, otros autores estiman que son los

anestesiólogos los que presentan mayor grado de exposición para los diferentes agentes inhalatorios estudiados, óxido nitroso, halotano, enflurano (Gardner y cols., 1989), la hipótesis que sustentan estos autores para explicar los resultados obtenidos es que los anestesiólogos están más tiempo expuestos al contaminante, variable que en nuestro estudio era la misma para todos los profesionales. En este trabajo el tiempo de muestreo no siempre ha correspondido al periodo de exposición. Como hemos visto anteriormente, hay profesionales que están más próximos a la fuente de contaminación y de forma más continuada en el tiempo por lo que presentan mayor concentración de contaminante.

En relación con las otras dos profesiones, anestesiólogos y enfermeros, aunque las diferencias obtenidas entre la concentración media de ambos grupos de población no permitan afirmar que existan diferencias estadísticamente significativas, los valores obtenidos son coherentes con los por los publicados por otros autores para la exposición a isoflurano, así Sass-Kortsak obtiene un valor medio de concentración ambiental de isoflurano en anestesiólogos que es 1.14 superior a la obtenida en el personal de enfermería (Sass-Kortsak y cols., 1992) y Rajhans y colaboradores obtienen una relación similar, ya que la concentración media de los anestesiólogos fue 1.4 veces superior a la de los enfermeros (Rajhans y cols., 1989). En nuestro caso la concentración media del grupo de los anestesiólogos es 1.26 veces superior a la correspondiente al grupo de enfermería.

A su vez, dentro de la profesión de enfermería existen diferentes tareas o funciones que pueden realizar estos profesionales (tabla 4.23). Se ha dividido al personal de enfermería en tres grupos, según su función. El enfermero de anestesia ayudará al anestesiólogo durante toda la jornada en las labores propias de la especialidad. El enfermero circulante o volante será el encargado de suministrar todo el material que se necesite, bien dentro del quirófano o fuera. Hemos considerado enfermero mixto a aquel que durante un periodo determinado de su jornada laboral ayuda al cirujano, es decir, es el instrumentista y la otra parte de su jornada actúa como circulante o volante.

Tabla. 4.23. Distribución de la concentración ambiental de isoflurano en función de las tareas desempeñadas por los enfermeros dentro de quirófano.

	Enfermero- anestesia	Enfermero- mixto	Enfermero- circulante
n	26	42	10
log C amb (mg/m ³)			
Media	1.16	1.11	1.10
Mediana	1.16	1.18	1.15
Máximo	1.62	1.60	1.65
Mínimo	0.60	0.07	0.54
DS	0.26	0.31	0.38
ES	0.05	0.05	0.12

n = Tamaño muestral.

Tabla 4.24. Resultados del análisis de varianza de la variable tarea del enfermero en relación con el log C amb.

Fuente de variación	g.l.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F calculada	p
Tarea enfermero	2	0.04	0.02	0.23	0.7918
Error	75	7.09	0.09		

g.l. = Grados de libertad.

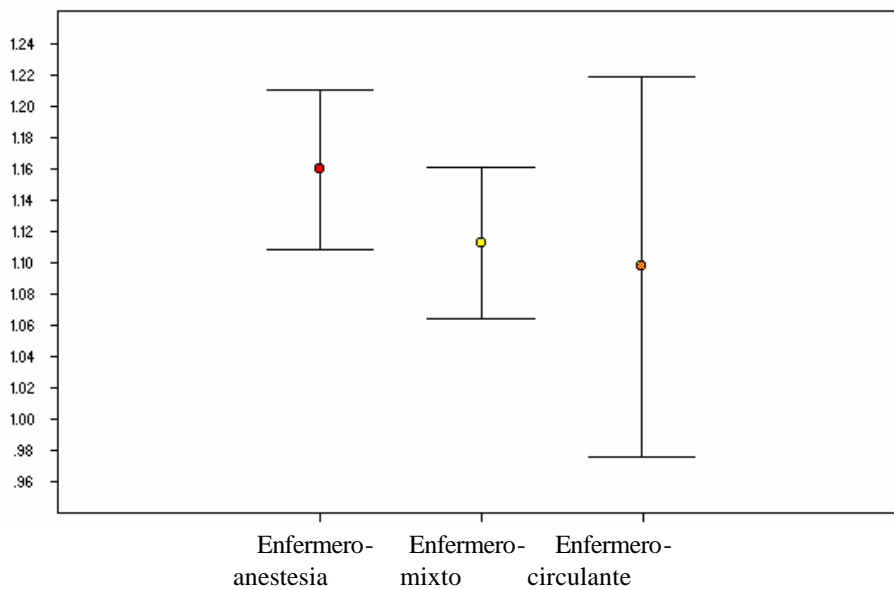


Fig. 4.16. Comparación de medias entre las diferentes funciones realizadas por el personal de enfermería. En el eje de ordenadas se expresa el log de la concentración ambiental de isoflurano (mg/m^3).

Del análisis de la varianza podemos afirmar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la concentración ambiental de isoflurano de la población expuesta distribuida según la tarea o función que desempeñe el enfermero en quirófano (tabla 4.24 y fig. 4.16). Resultados similares encuentran Sass-Kortsak y colaboradores para la población de enfermería estudiada, aunque en su caso la concentración hallada para los enfermeros circulantes fue ligeramente superior a la de los otros grupos (Sass-Kortsak y cols., 1992). En cualquier caso resulta difícil explicar estas diferencias puesto que no son tareas específicamente definidas y por tanto sujetas a criterios de difícil comparación.

4.4.5.1.2. TAMAÑO DEL QUIRÓFANO

Un aspecto interesante a estudiar, es la influencia que pueda tener el tamaño del quirófano en los niveles de isoflurano a que puedan estar expuestos los profesionales que trabajan en él.

En la tabla 4.25 se representan los valores de concentración ambiental de isoflurano según el tamaño del quirófano donde se tomaron las muestras. Los quirófanos previamente se agruparon en cuatro grandes grupos (tabla 3. 12).

Tabla 4.25. Distribución de la concentración ambiental de isoflurano en función del tamaño de los quirófanos.

	Grande	Mediano	Pequeño	Muy pequeño
n	86	36	23	33
log C amb (mg/m ³)				
Media	1.25	1.15	1.32	1.08
Mediana	1.25	1.19	1.28	1.03
Máximo	2.03	2.20	1.63	2.08
Mínimo	0.33	0.06	1.16	0.07
DS	0.33	0.38	0.13	0.43
ES	0.03	0.06	0.028	0.07

n = Tamaño muestral.

Del análisis de la varianza podemos afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas entre la concentración ambiental de isoflurano de la población expuesta distribuida según el tamaño del quirófano ($p = 0.0350$) (tabla 4.26 y fig. 4.17).

Tabla 4.26. Resultados del análisis de varianza de la variable tamaño del quirófano en relación con el log C amb.

Fuente de variación	g.l.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F calculada	p
Tamaño	3	1.03	0.34	2.93	0.0350
Error	174	20.41	0.12		

g.l. = Grados de libertad.

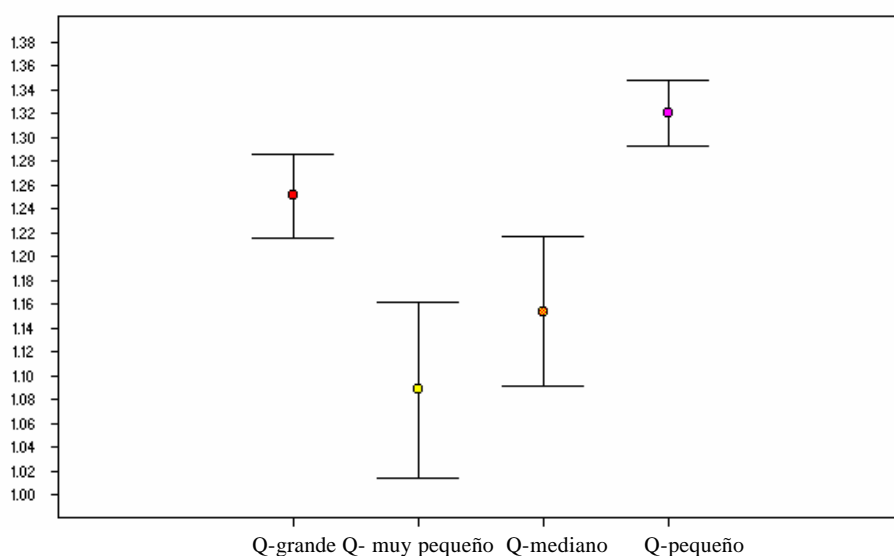


Fig. 4.17. Comparación de medias entre los diferentes grupos de tamaños de los quirófanos. En el eje de ordenadas se expresa el log de la concentración ambiental de isoflurano (mg/m^3).

Aunque el análisis de la varianza detecta diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tipos de tamaños de los quirófanos, a la vista de los resultados, encontramos que sólo los quirófanos considerados muy pequeños resultan tener menores niveles de concentración ambiental de isoflurano, lo que

podiera parecer contradictorio con la teoría general que afirma que el grado de contaminación es inversamente proporcional al volumen del local (Rouco y cols., 1995).

La explicación a estos resultados la podemos encontrar en que, en nuestro caso, en estos quirófanos se realizaron un mayor número de intervenciones de corta duración lo que propició una mayor ventilación así como tiempos muertos más frecuentes entre las diferentes intervenciones.

Por otro lado, el tipo de cirugía que se realizó mayoritariamente en los quirófanos muy pequeños fue de la cabeza y cuello. Como veremos más adelante este tipo de cirugía es el que produce niveles más bajos de contaminación ambiental, según nuestro estudio.

4.4.5.1.3. NÚMERO DE INTERVENCIONES

Habitualmente el mismo equipo quirúrgico realiza más de una intervención en un mismo quirófano a lo largo de la jornada laboral, por lo que es conveniente estudiar la relación que pueda existir entre los niveles medios de concentración ambiental a que están expuestos los componentes del equipo quirúrgico en relación con el número de intervenciones realizadas en una misma jornada laboral. En la tabla 4.27 se representan los valores de concentración ambiental de isoflurano según el número de intervenciones quirúrgicas practicadas.

Del análisis de la varianza podemos afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas entre la concentración ambiental de isoflurano de la población expuesta distribuida según el número de intervenciones quirúrgicas realizadas ($p = 0.0155$) (tabla 4.28 y fig 4.18). Al estudiar la relación entre los diferentes números de intervenciones practicadas durante la jornada laboral aparecen diferencias estadísticamente significativas a partir de la realización de tres o más intervenciones.

Tabla. 4.27. Distribución de la concentración ambiental de isoflurano según el número de intervenciones quirúrgicas realizadas.

	n° de intervenciones		
	una intervención	dos intervenciones	≥ tres intervenciones
n	66	92	20
log C amb (mg/m ³)			
Media	1.28	1.20	1.03
Mediana	1.26	1.16	1.19
Máximo	2.08	2.20	1.46
Mínimo	0.46	0.33	0.06
DS	0.31	0.35	0.42
ES	0.04	0.04	0.09

n = Tamaño muestral.

Tabla 4.28. Resultados del análisis de varianza de la variable número de intervenciones quirúrgicas en relación con el log C amb.

Fuente de variación	g.l.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F calculada	p
N° intervenciones	2	0.99	0.49	4.27	0.0155
Error	175	20.45	0.12		

g.l. = Grados de libertad.

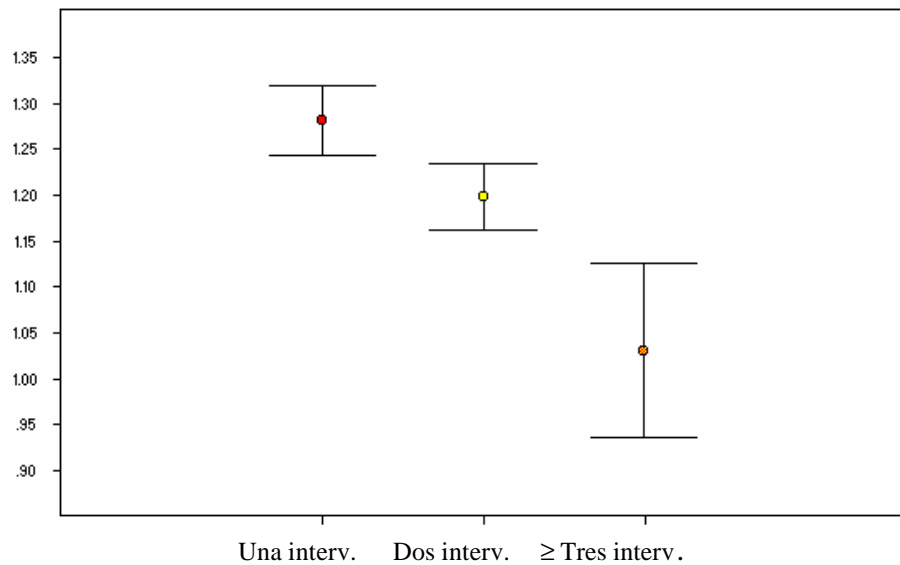


Fig. 4.18. Comparación de medias entre los diferentes grupos de número de intervenciones. En el eje de ordenadas se expresa el log de la concentración ambiental de isoflurano (mg/m^3).

A medida que aumenta el número de intervenciones quirúrgicas sucesivas realizadas en un mismo quirófano la concentración ambiental de isoflurano resulta más baja, ello se puede explicar porque a lo largo de la jornada laboral se producen más periodos de inactividad fuera del quirófano, entre las intervenciones, así como, una mayor aireación debida a la apertura y cierre de las puertas de quirófano motivada por la entrada y salida de los enfermos.

Por otro lado, tal como quedó explicado en el apartado anterior cuanto mayor es el número de intervenciones éstas suelen ser de duración más corta y por tanto, mayor ventilación y tiempos muertos habrá entre las intervenciones.

4.4.5.1.4. TIPO DE CIRUGÍA

Otro aspecto que puede influir en el nivel de contaminación ambiental del quirófano, es el tipo de cirugía que se realiza. Para analizar esta posible relación se

distribuyeron los valores de concentración ambiental de cada individuo expuesto, en función del tipo de cirugía realizada (tablas 3.13).

En la tabla 4.29 se exponen los valores de concentración ambiental de isoflurano según el tipo de cirugía practicada.

Tabla. 4.29. Distribución de la concentración ambiental de isoflurano según el tipo de cirugía realizada.

	C. abdominal	C. cabeza y cuello	C. extremidades
n	95	57	26
log C amb (mg/m ³)			
Media	1.28	1.06	1.29
Mediana	1.26	1.00	1.28
Máximo	2.20	2.03	1.62
Mínimo	0.33	0.06	0.98
DS	0.32	0.41	0.15
ES	0.03	0.05	0.03

n = Tamaño muestral.

Tabla 4.30. Resultados del análisis de varianza de la variable tipo de intervención en relación con el log C amb.

Fuente de variación	g.l.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F calculada	p
Tipo de intervención	2	1.99	0.99	8.94	0.0002
Error	175	19.46	0.11		

g.l. = Grados de libertad.

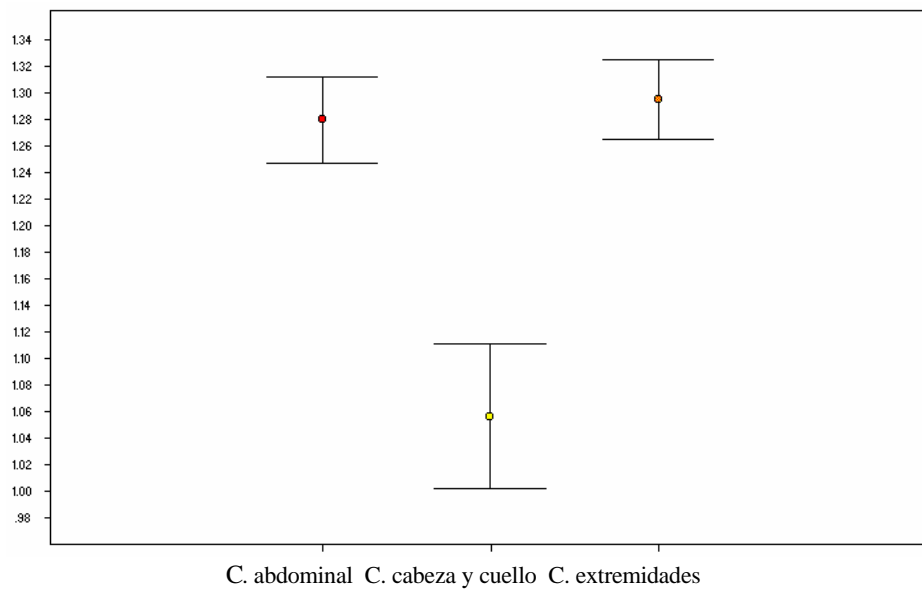


Fig. 4.19. Comparación de medias entre los diferentes grupos de los tipos de cirugía. En el eje de ordenadas se expresa el log de la concentración ambiental de isoflurano (mg/m^3).

Del análisis de la varianza podemos afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas entre la concentración ambiental de isoflurano de la población expuesta distribuida según el tipo de cirugía ($p = 0.0002$) (tabla 4.30 y fig. 4.19). Al estudiar la relación entre grupos vemos que sólo existen diferencias estadísticamente significativas al comparar la cirugía de la cabeza y cuello con la del abdomen ($p = 0.0001$) o la de extremidades ($p = 0.0029$), obteniéndose en la correspondiente al primer tipo, niveles de concentración ambiental más bajos.

La interpretación a los datos obtenidos puede relacionarse con la forma de aplicar la técnica anestésica. En las intervenciones de cabeza y cuello no suele existir manipulación de las vías aéreas del paciente durante la intervención quirúrgica debido a su difícil acceso, por tanto, en este tipo de cirugía no hay aspiración bronquial del paciente, ni desconexiones del tubo endotraqueal. Como la realización de las manipulaciones anteriormente descritas, contribuye notablemente

a la contaminación ambiental, resulta explicable que cuando estas no se realicen, los niveles de concentración ambiental de isoflurano sean más bajos.

Otros autores han obtenido resultados similares al estudiar los niveles de exposición de los cirujanos, según su especialidad. Así, los oftalmólogos, neurocirujanos y otorrinolaringólogos, (agrupados en nuestro trabajo como cirugía de la cabeza y cuello) presentan niveles de exposición a isoflurano mucho más bajos que los cirujanos generales, ginecólogos, urólogos (cirugía abdominal) o los traumatólogos (cirugía de las extremidades). Estos dos últimos grupos tienen niveles medios de exposición a isoflurano similares (Rajhans y cols., 1989).

También al estudiar los niveles de exposición de anestesiólogos y enfermeros se han hallado valores mucho más bajos en los quirófanos de cirugía ortopédica (cirugía de las extremidades) que en el resto de los quirófanos (Sass-Kortsak y cols., 1992).

4.4.5.1.5. DOSIS DE ISOFLURANO

Uno de los aspectos críticos en relación con la contaminación ambiental de isoflurano en quirófano es la dosis del mismo suministrada por el vaporizador, ya que se puede considerar ésta como la principal fuente de contaminación. Por ello, es necesario, estudiar la posible relación que pueda existir entre ésta y el nivel de exposición laboral a isoflurano.

Durante cada jornada laboral la dosis de isoflurano administrada durante las diferentes intervenciones quirúrgicas realizadas osciló entre 0.07 % 1.30 %, según se describió en el apartado 3.3.4.3.

Para poder estudiar la relación entre la concentración ambiental de isoflurano y la dosis del mismo utilizada durante la jornada laboral, agrupamos ésta en intervalos de 0.25 % (tabla 4.31).

Tabla 4.31. Distribución de la concentración ambiental de isoflurano según la dosis de isoflurano administrada.

Dosis de isoflurano (%)					
	> 0.07 - ≤ 0.32	> 0.32 - ≤ 0.57	> 0.57 - ≤ 0.82	> 0.82 - ≤ 1.07	> 1.07 - ≤ 1.30
n	18	82	55	16	7
log C amb (mg/m ³)					
Media	0.97	1.16	1.29	1.27	1.65
Máximo	1.83	1.74	2.09	2.03	2.20
Mínimo	0.07	0.06	0.58	0.54	1.24
DS	0.49	0.27	0.32	0.41	0.33
ES	0.11	0.03	0.04	0.10	0.12

n = Tamaño muestral.

Tabla 4.32. Resultados del análisis de varianza de la variable dosis de isoflurano en relación con el log C amb.

Fuente de variación	g.l.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F calculada	p
Dosis de isoflurano	4	3.01	0.75	7.05	0.0001
Error	173	18.44	0.11		

g.l. = Grados de libertad.

Del análisis de la varianza podemos afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas entre la concentración ambiental de isoflurano de la población expuesta distribuida según la dosis de isoflurano administrada en cada caso durante la jornada laboral ($p = 0.0001$) (tabla 4.32 y fig. 4.20).

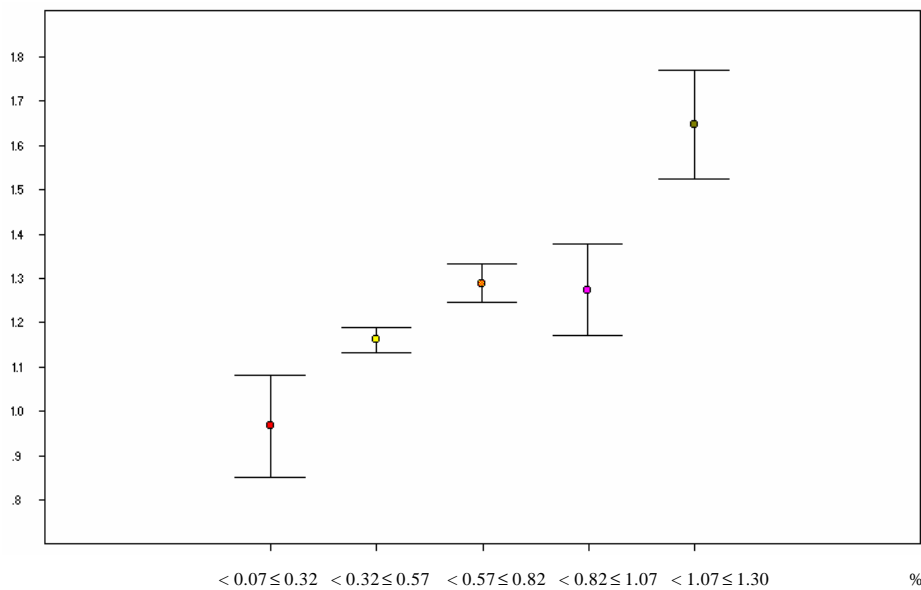


Fig. 4.20. Comparación de medias entre los diferentes intervalos de dosis de isoflurano y la concentración ambiental. En el eje de ordenadas se expresa el log de la concentración ambiental de isoflurano (mg/m^3).

La dosis de isoflurano administrada se puede considerar como la fuente primaria de contaminación, por tanto, cabe esperar una relación lineal entre ésta y el nivel de contaminación ambiental determinado en cada caso. Por ello, y a pesar de la influencia que puedan tener los otros factores anteriormente estudiados, la correlación entre la dosis del anestésico administrada durante la jornada laboral y la concentración ambiental, resulta altamente significativa ($r = 0.94$) así pues, la contaminación ambiental del quirófano depende linealmente de la dosis suministrada al paciente, ya que, una de las fuentes principales de contaminación la constituye las fugas del respirador (Rajhans y cols., 1989) y por tanto cuanto mayor sea la dosis suministrada, mayor será la cantidad neta de isoflurano que escape a la atmósfera interior del quirófano.

4.4.5.2. CONCENTRACIÓN DE ISOFLURANO EN AIRE EXHALADO

4.4.5.2.1. SEXO

Uno de los aspectos a considerar en relación con la eliminación de compuestos orgánicos por vía respiratoria, es el contenido en grasa del cuerpo, ya que, éste puede determinar una mayor acumulación del xenobiótico. Como el contenido en grasa corporal, está relacionado con el sexo conviene estudiar la influencia que esta variable pueda tener en los niveles de isoflurano en aire exhalado.

En la tabla 4.16 se expresaron los resultados de los logaritmo de las concentraciones en aire exhalado al final de la jornada laboral, según el sexo.

Del análisis de la varianza, que puede verse en la tabla 4.38, podemos afirmar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la concentración de isoflurano en aire exhalado al final de la jornada laboral en la población expuesta, distribuida según el sexo, como también se observa claramente en la figura 4.21.

Tabla 4.38. Resultados del análisis de varianza de la variable sexo en relación con el log C aex.

Fuente de variación	g.l.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F calculada	p
Sexo	1	0.0012	0.0012	0.01	0.9312
Error	176	28.2773	0.1607		

g.l. = Grados de libertad.

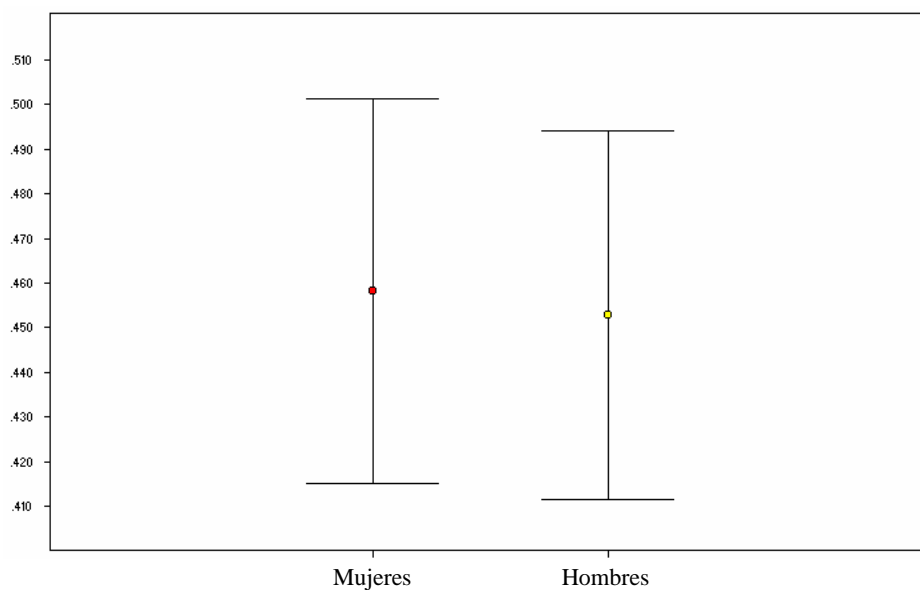


Fig. 4.21. Comparación de medias entre la población de hombres y mujeres. En el eje de ordenadas se expresa el log de la concentración en aire exhalado de isoflurano (mg/m^3).

El posible almacenamiento de este compuesto, que tendría importancia en una exposición crónica, no queda reflejado en este caso en el que se está estudiando la concentración de isoflurano en aire exhalado en una exposición reciente y por tanto su cinética en la primera fase de eliminación.

4.4.5.2.2. TAMAÑO DEL QUIRÓFANO

En la tabla 4.39 se presentan los valores de concentración de isoflurano en aire exhalado según el tamaño del quirófano donde se tomaron las muestras. Los quirófanos previamente se agruparon en cuatro grandes grupos del modo que quedó reflejado en la tabla 3.12.

Tabla 4.39. Distribución de la concentración en aire exhalado al final de la jornada laboral según tamaño de los quirófanos

	Grande	Mediano	Pequeño	Muy pequeño
n	86	36	23	33
log C aex (mg/m ³)				
Media	0.55	0.40	0.48	0.26
Mediana	0.51	0.40	0.52	0.28
Máximo	1.42	1.32	0.86	1.16
Mínimo	- 0.40	- 0.76	0.12	- 0.82
DS	0.40	0.38	0.22	0.44
ES	0.04	0.06	0.05	0.08

n = Tamaño muestral.

Del análisis de la varianza podemos afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas entre la concentración de isoflurano en aire exhalado al final de la jornada laboral en la población expuesta distribuida según el tamaño del quirófano ($p = 0.0046$) (tabla 4.40 y fig.4.22).

Tabla 4.40. Resultados del análisis de varianza de la variable tamaño del quirófano en relación con el log C aex.

Fuente de variación	g.l.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F calculada	p
Tamaño	3	2.0322	0.6774	4.49	0.0046
Error	174	26.2463	0.1508		

g.l. = Grados de libertad.

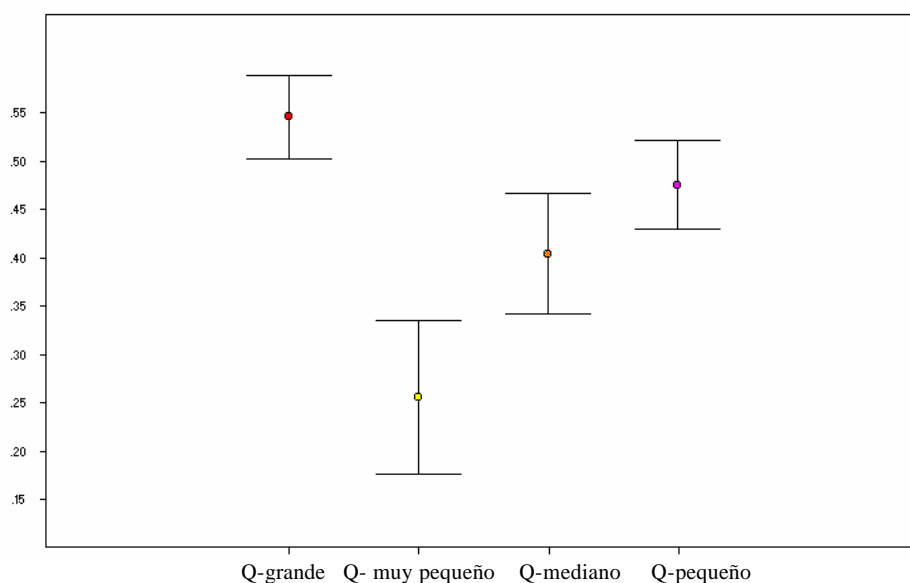


Fig. 4.22. Comparación de medias entre los diferentes grupos de tamaños de los quirófanos y el log C_{ax} del personal expuesto. En el eje de ordenadas se expresa el log de la concentración en aire exhalado de isoflurano (mg/m³).

Aunque la influencia que pueda tener el tamaño del quirófano en la concentración en aire exhalado está estrechamente relacionada con la influencia que esta variable pueda tener sobre los niveles de concentración ambiental, que ya fueron estudiados previamente, el resultado del análisis de la varianza refuerza la hipótesis que se sustentaba al explicar los resultados obtenidos para la concentración ambiental. La menor contaminación en los quirófanos considerados muy pequeños, puede ser debida a que en este tipo de quirófanos se realizan un mayor número de intervenciones de corta duración lo que propicia menores periodos de concentración y mayor ventilación en los tiempos muertos entre intervenciones.

4.4.5.2.3. NÚMERO DE INTERVENCIONES

El número de intervenciones sucesivas que se realizan en el mismo quirófano, puede incrementar la dosis interna, así como la acumulación del anestésico en el personal del equipo quirúrgico, por ello conviene estudiar este aspecto en relación con el indicador biológico.

En la tabla 4.41 se representan los valores de concentración en aire exhalado al final de la exposición laboral según el número de intervenciones quirúrgicas practicadas.

Tabla. 4.41. Distribución de la concentración en aire exhalado final según el número de intervenciones quirúrgicas realizadas.

	n° de intervenciones		
	una intervención	dos intervenciones	≥ tres intervenciones
n	66	92	20
	log C aex (mg/m ³)		
Media	0.52	0.46	0.24
Mediana	0.49	0.48	0.42
Máximo	1.42	1.36	0.81
Mínimo	- 0.17	- 0.44	- 0.82
DS	0.39	0.37	0.51
ES	0.05	0.04	0.11

n = Tamaño muestral.

Del análisis de la varianza podemos afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas entre la concentración de isoflurano en aire exhalado

al final de la jornada laboral en la población expuesta distribuida según el número de intervenciones quirúrgicas realizadas ($p = 0.0214$) (tabla 4.42 y fig. 4.23). Al estudiar la relación entre los diferentes números de intervenciones practicadas durante la jornada laboral aparecen diferencias estadísticamente significativas a partir de tres o más intervenciones, ya que en este caso los niveles obtenidos en aire exhalado son mucho más bajos que en los otros casos.

Tabla 4.42. Resultados del análisis de varianza de la variable número de intervenciones quirúrgicas en relación con el log C aex.

Fuente de variación	g.l.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F calculada	p
Nº intervenciones	2	1.22	0.61	3.93	0.0214
Error	175	27.06	0.15		

g.l. = Grados de libertad.

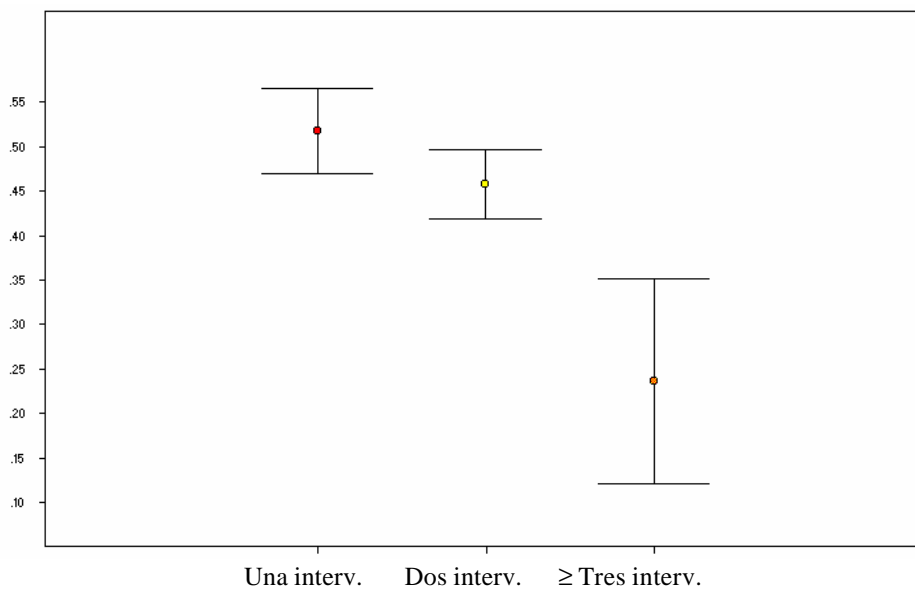


Fig. 4.23. Comparación de medias entre los diferentes grupos de número de intervenciones. En el eje de ordenadas se expresa el log de la concentración en aire exhalado de isoflurano (mg/m^3).

Debido a la estrecha relación existente entre la concentración en aire exhalado de isoflurano con la concentración ambiental del mismo, los resultados obtenidos refuerzan la explicación expuesta en el apartado de la concentración ambiental en relación con el número de intervenciones.

4.4.5.2.4. TIEMPO DE EXPOSICIÓN

Para poder estudiar la variable tiempo de exposición con respecto a la concentración de isoflurano en aire exhalado al final de la jornada laboral hemos agrupado en seis intervalos de 60 minutos la totalidad de los tiempos de exposición (tabla 4.43).

Tabla 4.43. Distribución de la concentración en aire exhalado final según intervalos de tiempo de exposición.

	Tiempo de exposición (min)					
	>75 - ≤ 135	>135 - ≤ 195	>195 - ≤ 255	>255 - ≤ 315	>315 - ≤ 375	>375 - ≤ 430
n	22	30	50	52	15	9
	log C aex (mg/m ³)					
Media	0.39	0.46	0.42	0.50	0.43	0.60
Máximo	1.03	1.42	1.36	1.21	1.08	1.14
Mínimo	- 0.17	- 0.82	- 0.76	- 0.22	- 0.28	0.37
DS	0.35	0.53	0.45	0.31	0.36	0.25
ES	0.07	0.10	0.06	0.04	0.09	0.08

n = Tamaño muestral.

Del análisis de la varianza podemos afirmar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la concentración de isoflurano en aire exhalado

al final de la jornada laboral en la población expuesta distribuida según el tiempo de exposición (tabla 4.44 y fig. 4.24).

Aunque no se detectan diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de isoflurano en aire exhalado en relación con el tiempo de exposición, si que se pueden observar una tendencia creciente de los mencionados niveles, a medida que el tiempo de exposición aumenta. Esta tendencia posiblemente pueda ser explicada porque a mayor tiempo de exposición se puede producir una mayor acumulación en tejido graso. Por otro lado, el aumento de la dosis recibida como consecuencia del mayor tiempo de exposición, permite suponer una elevación de los niveles de anestésico en aire exhalado, de acuerdo con lo expuesto en el apartado 3.3.2.

Tabla 4.44. Resultados del análisis de varianza de la variable tipo de exposición en relación con el log C aex.

Fuente de variación	g.l.	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F calculada	p
Tiempo de exposición	5	0.47	0.09	0.58	0.7149
Error	172	27.80	0.16		

g.l. = Grados de libertad.

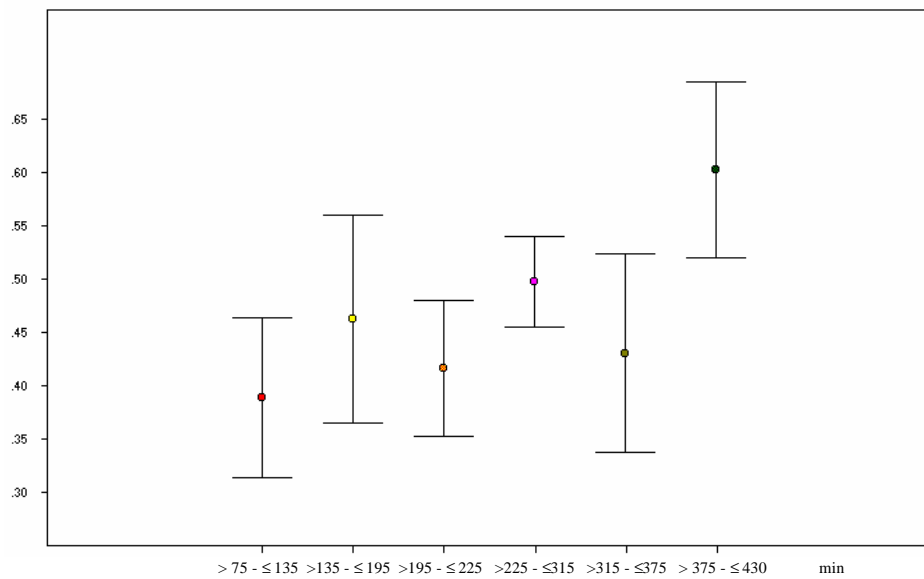


Fig. 4.24. Comparación de medias entre los diferentes intervalos de tiempo de exposición laboral. En el eje de ordenadas se expresa el log de la concentración en aire exhalado de isoflurano (mg/m^3).

De todo lo expuesto anteriormente, se puede destacar, en forma resumida, algunos aspectos generales:

En primer lugar, la dosis de isoflurano administrada condiciona el nivel de contaminación tanto ambiental como la impregnación en el aire exhalado, lo que a nuestro juicio pone de manifiesto las deficiencias de los sistemas de ventilación general del aire de quirófano, la no utilización de sistemas de eliminación de anestésicos inhalatorios y la falta de aplicación de programas de mantenimiento a los equipos y sistemas de anestesia.

Por otro lado, el tipo de intervención y número de las mismas, que condicionan una permanencia mayor ante las fuentes de contaminación de

isoflurano, determinan unos niveles de impregnación más altos en aquellos sujetos más expuestos.

En íntima relación con los apartados anteriormente expuestos, el tipo de profesión desempeñada determina diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la concentración ambiental de isoflurano y a la concentración en aire exhalado.

No hemos encontrado significación estadística al relacionar la variable isoflurano en aire exhalado con el sexo.

4.4.6. ÍNDICE BIOLÓGICO

En la actualidad no hay valores límite (TLV-TWA), para isoflurano, en la bibliografía específica sobre criterios de calidad ambiental más relevantes, tales como la ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists), MAK (Maximale Arbeitsplatz Konzentration), OSHA (Occupation Safety and Health Administration), etc. Así mismo, tampoco está propuesto un valor límite en la Legislación Europea, aunque recientemente ha sido propuesto un valor límite específico de TWA en Suiza, para la exposición a isoflurano y enflurano de 75 mg/m³ (Meier y cols., 1995).

No obstante en un amplio estudio realizado por el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH, 1977) se recomienda un valor límite ambiental genérico para todos los anestésicos inhalatorios halogenados de 15 mg/m³. Desde entonces estos límites ambientales han sido aceptados y se han venido utilizando en la totalidad de los trabajos publicados sobre el tema. Por ello, para estimar el índice biológico de exposición (BEI) a isoflurano, utilizaremos el valor límite ambiental recomendado por el NIOSH, es decir, 15 mg/m³.

La buena correlación obtenida entre la concentración ambiental de isoflurano y la concentración del mismo en aire exhalado de las personas expuestas ($r = 0.82$; fig. 4.7) permite deducir un índice biológico de exposición a isoflurano.

Este valor, es calculado a partir de los parámetros de la recta de regresión correspondiente al total de la población expuesta (tabla 4.45). El valor límite biológico en aire exhalado correspondiente al valor límite ambiental de 15 mg/m^3 es de 2.6 mg/m^3 . Aunque normalmente se establece como límite biológico, el valor corregido por el límite inferior del error de estimación, dado que en nuestro caso los niveles a determinar son extremadamente bajos, consideramos que el valor calculado en base a un límite ambiental, que a su vez es bastante estricto, se puede considerar adecuado para valorar el nivel de impregnación.

Al comparar el índice biológico obtenido a partir de los datos de exposición ambiental y biológico de la población expuesta con el valor medio, calculado a partir de las experiencias de eliminación descritas en el apartado 4.3.2, se obtienen valores muy similares, de hecho, el valor medio de $\frac{C_{\text{aex}}}{C_{\text{amb}}} \times 10$, obtenido en la primera exhalación de las experiencias de eliminación, mostradas en la tabla 4.12, resulta de 1.60 mg/m^3 , por lo que, la concentración en aire exhalado correspondiente a una concentración ambiental de 15 mg/m^3 resultaría ser de 2.4 mg/m^3 , valor muy similar al límite obtenido a partir de la recta de regresión (2.6 mg/m^3).

En la figura 4.25 se exponen los resultados obtenidos en el muestreo ambiental y biológico de la población expuesta en relación con los límites ambiental y biológico mencionados. El 57 % de la población estudiada superaba el límite ambiental propuesto. Asimismo el 54 % de dicha población superaba el límite biológico.

Para estudiar la validez como indicador biológico de la concentración de isoflurano en aire exhalado se ha calculado la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de este indicador. En la tabla 4.45 se incluyen las frecuencias de presentación de los valores, a partir de las cuales, se han determinado los parámetros mencionados.

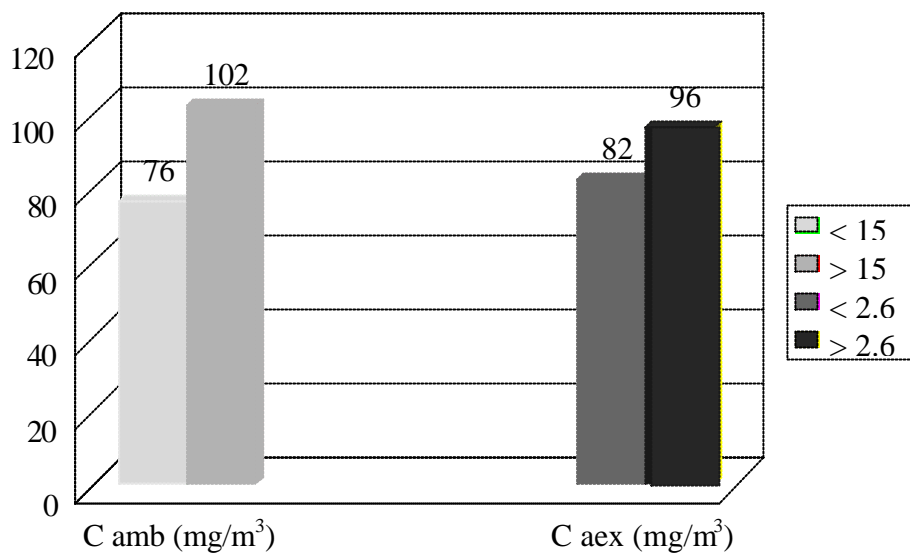


Fig. 4.25. distribución de la población estudiada de acuerdo con los valores límite ambiental y biológico.

Tabla 4.45. Datos de frecuencia y resultados de sensibilidad, especificidad y valor predictivo.

	> TLV	< TLV	
> BEI	82	14	96
< BEI	20	62	82
	102	76	178

$$S = \frac{82}{102} = 0.80$$

$$E = \frac{62}{76} = 0.82$$

$$V.P. (+) = \frac{82}{96} = 0.85$$

$$V.P. (-) = \frac{62}{82} = 0.76$$

donde:

S = Sensibilidad. V.P. (+) = Valor predictivo positivo.
E = Especificidad. V.P. (-) = Valor predictivo negativo.

Tanto los valores de sensibilidad como los de especificidad son próximos a la unidad, asimismo los valores predictivos positivos y negativos son muy elevados por lo que este indicador puede ser muy adecuado para evaluar biológicamente el riesgo de exposición a isoflurano en quirófanos hospitalarios.

1. Se han desarrollado y validado dos métodos de captación y análisis para el isoflurano, tanto en aire ambiental como en aire exhalado, que constituyen unas herramientas muy útiles para el control ambiental y biológico de la exposición a dicho anestésico en el personal expuesto laboralmente en quirófano.
2. El estudio toxicocinético llevado a cabo en exposiciones controladas nos ha permitido establecer la cinética de eliminación, que se ajusta a una curva descendente, y nos proporciona los elementos necesarios para seleccionar el momento adecuado para la toma de muestra de aire exhalado.
3. Dada la buena correlación existente entre la concentración ambiental de isoflurano y la concentración en aire exhalado se ha conseguido un índice biológico equivalente al valor límite ambiental que permitirá la valoración de la dosis interna recibida.
4. Las condiciones de los sistemas de ventilación general del aire de quirófano, la no utilización de sistemas de eliminación de anestésicos inhalatorios y la falta de aplicación de programas de mantenimiento a los equipos y sistemas de anestesia contribuyen al aumento de la contaminación ambiental.
5. El tipo de intervención y el número de las mismas realizadas en un mismo quirófano condicionan el tiempo de permanencia ante las fuentes de contaminación y por tanto, determinan unos niveles de impregnación más elevados en aquellos sujetos que están más expuestos.
6. En estrecha relación con la conclusión anterior, el tipo de profesión ejercida determina diferencias tanto en los niveles ambientales de isoflurano como en los de aire exhalado, correspondiendo, en nuestro caso, los valores más elevados a los cirujanos.
7. En las condiciones de nuestro estudio la variable sexo no influye significativamente en el grado de impregnación por isoflurano.

Álvarez J, Rodríguez J, Blanco J, Blanco E. Farmacodinámica de los anestésicos inhalatorios. En: *Farmacología en Anestesiología*. Fundación Europea para la Enseñanza de la Anestesiología en la formación continuada. Madrid: Ediciones Ergón S.A, 1995; 37-56.

American Conference of Governmental Industrial Hygienists. *TLV^â Valores límite e índices biológicos de exposición para 1993-1994*. Consellería de Trabajo y Asuntos Sociales de la Generalitat Valenciana. Valencia 1993: 13-76.

American Society of Anesthesiologists. Occupational disease among operating room personnel: a national study. Report of an ad hoc committee on the effect of trace anesthetics on the health of operating room personnel. *Anesthesiology* 1974; 41: 321-340.

Armstrong MH. Historia de la anestesia. En: Cecil-Gray T, Nunn JF, eds. *Anestesia general. Ciencias básicas*. 1.^a ed. Barcelona: Salvat, 1974; 738-757.

Armstrong PJ, Spence AA. Toxicity of inhalational anaesthesia: long-term exposure of anaesthetic personnel environmental pollution. En: Peter K, Conzen P, eds. *Baillière's Clinical Anaesthesiology*. Inhalation anaesthesia. London, 1993; 915-935.

Askrog V, Harvald B. Teratogenic effects of inhalation anesthetics. *Nord Med* 1970; 83: 498-500.

Atkinson RS, Rushman GB, Lee JF. Anestésicos inhalatorios. En: Atkinson RS, Rushman GB, Lee JF. *Anestesia*. Madrid: ed. Panamericana, 1981; 119-154.

Axelsson G, Rylander R. Exposure to anesthetic gases and spontaneous abortion: response in a postal questionnaire study. *Int J Epidemiol* 1982; 11: 250-256.

Baden JM, Rice SA. Metabolismo y toxicidad. En: Miller RD. *Anestesia*. 2ª ed. Barcelona: Doyma; 1993: 121-153.

Baden JM, Simmon VF. Mutagenic effects of inhalation anesthetics. *Mutat Res* 1980; 4: 169-189.

Baden JM. Chronic toxicity of inhalation anaesthetics. *Clin Anaesthesia* 1983; 1: 441-447.

Baden JM; Kelly M; Wharton RS; Hitt BA; Mazze RI. Mutagenicity of fluroxene. *Anesthesiology* 1976; 45: 695-782.

Barnett D, Tassopopulos CN, Fraser TR. Breath acetone and blood sugar measurements in diabetes. *Clin Sci* 1969; 37: 570-575.

Belfrage S; Ahlgren Y; Axelson S. Halothane hepatitis in an anaesthetist. *Lancet* 1966; 2: 1466-1467.

Blanco E, Blanco J, Rodríguez J, Álvarez J. Farmacocinética de los anestésicos inhalatorios. En: *Farmacología en Anestesiología*. Fundación Europea para la Enseñanza de la Anestesiología en la formación continuada. Madrid: Ediciones Ergón S.A, 1995; 19-36.

Bruce DL, Eide KA, Linde HW, Eckenhoff JE. Causes of death among anesthesiologists: a 20 year survey. *Anesthesiology* 1968; 29: 565-569.

Bruce DL, Eide KA, Smith NL, Seltzer F, Dykes MHM. A prospective survey of anesthesiologist mortality, 1967-1971. *Anesthesiology* 1974; 41: 71-74.

Buring JE, Hennekens CH, Mayrent SI, Rosner B, Greenberg ER, Colton T. Health experiences of operating room personnel. *Anesthesiology* 1985; 62: 325-330.

Casinelli ME, De Ion Hull R, Crable JV, Teass AW. Protocol for the valuation of passive monitors. International Symposium workplace air monitoring diffusive sampling. Luxembourg 1986; 87-100.

Cohen EN, Bellville JW, Brown BW. Anesthesia, pregnancy and miscarriage: a study of operating room nurses and anesthetists. *Anesthesiology* 1971; 35: 343- 47.

Cohen EN, Brown BW, Bruce DL. A survey of anesthetic health hazards among dentists. *J Am Dent Assoc* 1975; 90: 1291-1299.

Cohen EN, Brown BW, Wu M et al. Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *J Am Dent Assoc* 1980; 101: 21-31.

Comité Europeo de Normalización (EN-482). General requeriments for the performance of procedures for workplace measurements, 1995.

Corbert TH, Cornell RG, Endres JL, Lieding K. Birth defects among children of nurse-anesthetists. *Anesthesiology* 1974; 41: 341-344.

Corbett TH, Cornell RG, Lieding K, Endres JL. Incidence of cancer among Michigan nurse-anesthetists. *Anesthesiology* 1973; 38: 260-263.

Corbett TH. Cancer and congenital anomalies associated with anesthetics. *Ann Ny Acad Scin* 1976; 271: 58-66.

Cousins MJ, Greenstein LR, Hitt BA, Mazze RI. Metabolism and renal effects of enflurane in man. *Anesthesiology* 1976; 44: 44-53.

Cozen PF, Nuscheler M, Melotte A, Verhaegen M, Leupolt T, Van Aken H et al. Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. *Anesth Analg* 1995; 81: 569-575.

Crandell WB, Papas SG, MacDonald A. Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1966; 27: 591-607.

Creech JL, Johnson MN. Angiosarcoma of the liver in the manufacture of polyvinylchloride. *J Occup Med* 1974; 16: 150-151.

Cromwell TH, Eger II EI, Stevens WC, Dolan WM. Forane uptake, excretion and blood solubility in man. *Anesthesiology* 1971; 35: 401-408.

Charlesworth FA. Patterns of chloroform metabolism. *Fed Cosmet Toxicol* 1976; 14: 59-65.

Chuliá V. Nociones generales de la farmacocinética aplicable a los anestésicos gaseosos y volátiles. En: Aguilera L. *Actualizaciones en anestesiología y reanimación*. Barcelona: Ed. MCR, S.A., 1988; 1-21.

Churchill-Davidson HC. Captación y distribución de los agentes anestésicos. En: Churchill-Davidson HC. Wylie y Churchill-Davidson: *Anestesiología*. Barcelona: Salvat Editores SA. 1983a: 227-241.

Churchill-Davidson HC. Gases anestésicos. En: Churchill-Davidson HC. Wylie y Churchill-Davidson: *Anestesiología*. Barcelona: Salvat Editores SA. 1983b: 181-226.

Churchill-Davidson HC. Peligros ambientales y medidas de seguridad en el quirófano. En: Churchill-Davidson HC. Wylie y Churchill-Davidson: *Anestesiología*. Barcelona: Salvat Editores SA. 1983c: 242-256.

De Luna MJ, Álvarez S, Gascó MC. Riesgo profesional del anestesiólogo. Fluotano en la atmósfera del quirófano y medios para su eliminación. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1979; 26: 483-506.

Doi M, Ikeda K. Sevoflurane irritates airway least among four anesthetic agents: halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Anesthesiology* 1992; 77: A335.

Doll R, Peto R. Mortality among doctors in different occupations. *Br Med J* 1977; 1: 1433-1436.

Droz PO, Fernández JG. Effects of physical workload on retention and metabolism of inhaled organic solvents. A comparative theoretical approach and its application with regards to exposure monitoring. *Int Arch Occup Environ Health* 1977; 38: 231-246.

Eger EI II. Absorción de los anestésicos inhalatorios: diferencia entre el anestésico alveolar y el inspirado. En: *Absorción y acción de los anestésicos*. Barcelona: Salvat Editores, S.A., 1976; 74-92.

Eger EI II. Captación y distribución. En: Miller RD. *Anestesia*. Barcelona: Doyma; 1993a: 75-92.

Eger EI II. Current status of sevoflurane and desflurane. Refresher course at the IARS meeting 1992; 67-75.

Eger EI II. *Isoflurane (Forane): A compendium and reference*. Anaquest. Madison, Wisconsin, Ohio Medical Products, 1981a.

Eger EI II. Isoflurane: a review. *Anesthesiology* 1981b; 55: 559-576.

Eger EI II. New inhalational anesthetic agents. En The American Society of Anesthesiologist. Refresher courses in anesthesiology. Filadelfia., 1993b: 95-105.

Eger EI II. Uptake of inhaled anesthetics: the alveolar to inspired anesthetic difference. En Eger II EI: *Anesthetic uptake and action*. Baltimore, Williams & Wilkins 1974; 77-96.

Ericson A, Kallen B. Survey of infants born in 1973 or 1975 to Swedish women working in operating rooms during their pregnancies. *Anesth Anal* 1979; 58: 302-306.

Fernández J, Droz PO, Humbert B. Trichloroethylene exposure simulation of uptake; excretion, and metabolism using mathematical model. *Br J Ind Med* 1977; 34: 43-55.

Fink BR, Cullen BF. Anesthetic pollution: What is happening to us?. *Anesthesiology* 1976; 45: 79-83.

Franco A. Evolución histórica de la Anestesiología como especialidad médica. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1974; 23: 1-12.

Franco A., Maside J, Ginesta V. Primeros aparatos para la anestesia etérea. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1978; 25: 445-462.

Frank H, Durck H. Determination of alkanes in breath to monitor lipid peroxidation in the presence of volatiles toxicants and metabolites. *Arch Toxicol* 1983; 53: 213-223.

Gardner RJ. Inhalation anaesthetics exposure and control: a statistical comparison of personal exposures in operating theatres with and without anaesthetic gas scavenging. *Ann Occup Hyg* 1989; 33: 159-173.

Gordon SM, Szidon JP, Krotoszynsky BN, Gibbons RD. Volatile organic compounds in exhaled air from patients with lung cancer. *Clin Chem* 1985; 31: 1278-1282.

Guberán E, Fernández J. Control of industrial exposure to tetrachloroethylene by measuring alveolar concentrations; theoretical approach using a mathematical model. *Br J Ind Med* 1974; 31: 159-167.

Haines A, Metz G, Dilawari J, Blendis L, Wiggins H. Breath methane in patients with cancer of large bowel. *Lancet* 1977; 3: 481-483.

Hake CL, Stewart RD. Human exposure tetrachloroethylene, inhalation and skin contact. *Environ Health Perspect* 1977; 21: 231-245.

Health and Safety Executive. Protocol for assessing the performance of a diffusive sampler. MDHS 1983; 27.

Hemminki K, Kyyrönen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Commun Health* 1985; 39: 141-150.

Hitt BA, Mazze RI, Cousins MJ, Edmunds HN, Barr GA, Trudell JR. Metabolism of isoflurane in fisher 344 rats and man. *Anesthesiology* 1974; 40: 62-67.

Holaday DA, Fiserova-Bergerova V, Latta IP, Zumbiel MA. Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology* 1975; 43: 325-332.

Holaday DA, Rudofsky SF, Treuhart PS. The metabolism degradation of methoxyflurane in man. *Anesthesiology* 1970; 33: 579-593.

Imbriani M, Ghittori G, Pezzagno E, Capodaglio E. Evaluation of exposure to isoflurane (forane): environmental and biological measurements in operating room personnel *J Toxicol Environ Health* 1988; 25: 393-402.

Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Protocolo de validación de muestreadores pasivos para vapores orgánicos. MTA/PV-11/90. INSHT, 1990.

Jahr, J. Calculations for workplace measurements and other data with a lognormal distribution. *Staub Reinhalt Luft* 1987; 47: 153-156.

Kelman GR. Theoretical basis of alveolar sampling. *Br J Ind Med* 1982; 39: 259-264.

Killian H. La lucha contra el dolor. *Mi aventura con la anestesia*. Barcelona: Planeta; 1981.

Kitz RJ, Vandam LD. Alcance de la práctica anestésica moderna. En: Miller RD. *Anestesia*. Barcelona: Doyma; 1993: 3-19.

Klatskin G; Kimberg DV. Recurrent hepatitis attributable to halothane sensitization in an anaesthetist. *New Engl J Med* 1969; 288: 515-522.

Knill-Jones RP, Newman BJ, Spence AA. Anaesthetic practice and pregnancy: controlled survey of male anaesthetists in the United Kingdom. *Lancet* 1975; 2: 807-809.

Knill-Jones RP, Rodrigues LV, Moir DD, Spence AA. Anaesthetic practice and pregnancy. Controlled survey of women anaesthetists in the United Kingdom. *Lancet* 1972; 1: 1326-1328.

Koblin DD. Mecanismos de acción. En: Miller RD. *Anestesia*. Barcelona: Doyma; 1993: 45-73.

Kostelc JG, Preti G, Zelson PR, Stoller NJ, Toncetic J. Salivary volatiles as indicators of periodontitis. *J Periodontal Res* 1980; 15: 185-192.

Krotoszynski B, Gabiel G, O'Neill H. Characterization of human expired air a promising investigative and diagnostic technique. *J Chromatogr Sci* 1977; 15: 232-244.

Lecky JH. Problemas que plantean los niveles residuales de anestésicos. En: Orkin FK, Cooperman LH, eds. *Complicaciones en Anestesiología*. Barcelona, Ed. Salvat, S.A., 1986; 717-734.

Leidl NA, Busch KA, Lynch JR. Occupational exposure sampling strategy manual. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) 1977; *DHEW* publication n.º 77-173.

Leong BKJ, MacFarland HN, Reese WH. Induction of lung adenomas by chronic inhalation of bis(chloro-methyl) ether. *Arch Environ Health* 1976; 22: 663-675.

Lew EA. Mortality experience among anesthesiologists 1954-1976. *Anesthesiology* 1979; 51: 195-199.

Ljungkvist GM, Norlinder FG. A field method for sampling benzene in end-exhaled air. *Am Ind Hyg Assoc J* 1995; 56: 693-697.

Lovett AM, Reid NM, Buckley JA, French JB, Cameron D. Real time analysis of breath using an atmospheric pressure ionization mass spectrometer. *Biomed Mass Spectrometry* 1979; 6: 91-97.

Malan TP, Sameshima T, Mata H, Frink EJ. Relationship of inspired anesthetic concentration to plasma concentration and urinary excretion of sevoflurane metabolites in rats. *Anesth Analg* 1995; 81: 576-580.

Maltoni C, Lefemine G. Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride: Current results. *Ann NY Acad Sci* 1975; 246: 195-202.

Manolis A. The diagnostic potential of breath analysis. *Clin Chem* 1983; 29: 5-15.

Masson AHB. Two early ether inhalers. *Anaesthesia* 1989; 44: 843-846.

Mazze RI, Cousins MJ, Kosek JC. Dose-related methoxyflurane nephrotoxicity in rats: a biochemical and pathologic correlation. *Anesthesiology* 1972; 36: 571-587.

Mazze RI, Shue GL, Jackson SH. Renal dysfunction associated with methoxyflurane anesthesia. A randomized prospective clinical evaluation. *JAMA* 1971a; 216: 278-288.

Mazze RI, Trudell JR, Cousins MJ. Metoxyflurane metabolism and renal dysfunction: clinical correlation in man. *Anesthesiology* 1971b; 35: 247-252.

Mazze RI. Fluorinated anaesthetic nephrotoxicity: and update. *Can J Anaesth* 1984; 31: s16-22.

Meier A, Jost M, Rügger M, Knutti R, Schlatter Ch. Narkosegasbelastung des personals in der kinderanäs thesie. *Anaesthesist* 1995; 44: 154-162.

Merino C. Indicaciones, contraindicaciones y criterios de elección de los anestésicos halogenados. En: Aguilera L. Actualizaciones en anestesiología y reanimación. Barcelona: De. MCR, S.A., 1988; 49-78.

Miller RE, Guengerich FP. Metabolism of trichloroethylene in isolated hepatocytes, microsomes and reconstituted enzyme systems containing cytochrome P-450. *Cancer Res* 1983; 43: 1145-1151.

Miller RE, Guengerich FP. Oxidation of trichloroethylene by liver microsomal cytochrome P-450: Evidence for chlorine migration in a transition state not involving trichloroethylene oxide. *Biochemistry* 1982; 21: 1090-1096.

Money CD, Gray CN. Exhaled breath analysis as a measure of workplace exposure to benzene ppm. *Ann Occup Hyg* 1989; 33: 257-262.

Monster AC, Boersma G, Steenweg H. Kinetics of tetrachloroethylene in volunteers, influence of exposure concentrations and workload. *In. Arch Occup Environ Health* 1979; 42: 303-308.

Moral V, García-Guash R, Recio J, Torras J, de Ferrer JM, Blanco D. Isoflurano: actualización bibliográfica. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1987; 34: 287-297.

Moscarella S, Laffig L, Buzzellig D, Mazzanti R, Caramelli L, Gentilini P. Expired hydrocarbons in patients with chronic liver disease. *Hepato-gastroenterol* 1984; 32: 60-63.

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) 1977. Criteria for a recommended occupational exposure to waste anesthetic gases and vapors. *DHEW* publication n.º 77-140.

Neil HAW, Fairer JG, Coleman MP, Thurston A, Vessey MP. Mortality among male anesthetists in the United Kingdom. *Br Med J* 1987; 295: 360-362.

Nomiyama H, Nomiyama H. Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvents in air. *Int Arch Arbeitnnd* 1974; 32: 75-83.

Oppenheimer BS, Oppenheimer ET, Danishefsky I. Carcinogenetic effect of metals in rodents. *Cancer Res* 1956; 16: 439-451.

Palmes DE, Gunisson AF. Personal monitoring devices for gaseous contaminants. *Am Ind Hyg Assoc J* 1973; 34: 78-81.

Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. *Theory and rationale of industrial hygiene practice: the work environment*. Vol 3a. 2ª ed. Wiley-Interscience publication, 1985: 395-424.

Periago JF, Cardona A, Marhuenda D, Roel J, Villanueva M, Martí J y cols. Biological monitoring of occupational exposure to n-hexane by exhaled air analysis and urinalysis. *Int Arch Occup Environ Health* 1993a; 65: 275-278.

Periago JF, González E. Estudio del mecanismo de difusión aplicado a la captación de contaminantes ambientales a concentraciones variables. IX Congreso Nacional de Medicina, Higiene y Seguridad del Trabajo, 1980; 441-450.

Periago JF, Luna A, Morente A, Zambudio A. Design and evaluation of the exhaled breath sampler for biological monitoring of organic solvents. *J Appl Toxicol* 1992a; 12: 91-96.

Periago JF, Luna A, Morente A. Evaluacion de un sistema para la captacion de disolventes en aire exhalado. Estudio con voluntarios. *Rev. Toxicol* 1992b; 9: 97-102.

Periago JF, Luna A. Aplicacion de un sistema de captacion de aire exhalado para la deteccion de consumidores de inhalantes. *Socidroalcohol* 1992; 511-515.

Periago JF, Morente A, Villanueva M, Luna A. Correlations between concentrations of n-hexane and toluene in exhaled and environmental air in occupationally exposed population. *J Appl toxicol* 1994; 14: 63-67.

Periago JF, Prado C, Ibarra I, Tortosa JA. Application of thermal desorption to the biological monitoring of organic compounds in exhaled breath. *J Chromatogr* 1993b; 657A: 147-153.

Periago JF. Control biológico de disolventes mediante aire exhalado. INSHT, serie Documentos Técnicos 1991; 63.91, ISBN 84-7425-330-6.

Periago JF. Estudio experimental de monitores pasivos en atmósferas controladas de disolventes. X Congreso Nacional de Medicina, Higiene y Seguridad del Trabajo, 1984; 301-312.

Periago JF. Validación de muestreadores pasivos para vapores orgánicos. XI Congreso Nacional de Medicina, Higiene y Seguridad del Trabajo, 1987; 399-411.

Pharoah PO, Alberman E, Doyle P. Outcome of pregnancy among women in anaesthetic practice. *Lancet* 1977; 1: 34-38.

Poirier LA, Stober GD, Shimkin MB. Bioassay of alkyl halides and nucleotide base analogs by pulmonary tumor response in strain a mice. *Cancer Res* 1975; 35: 1411-1419.

Powell JF. Tricloroethylene: Absorption, elimination and metabolism. *Br J Ind Med* 1945; 2: 142-148.

Prado C, Periago JF, Ibarra I, Tortosa JA. Evaluation of isoflurane in air by thermal desorption-gas chromatography. *J Chromatogr* 1993; 657A: 131-137.

Price HL. Anestésicos generales. En: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. *Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Mexico: Editorial Médica Panamericana S.A, 1975; 76.

Puig MM. Anestésicos inhalatorios: lugar y mecanismo/s de acción. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1991; 5: 341-346.

Rajhans GS, Brown DA, Whaley D, Wong L, Guirguis SS.. Hygiene aspects of occupational exposure to waste anaesthetic gases in Ontario hospitals. *Ann Occup Hyg* 1989; 33: 27-45.

Rooth G, Ostenson S. Acetone in alveolar air and control of diabetes. *Lancet* 1966; 1102-1105.

Rosenberg P, Kirves A. Miscarriages among operating theatre staff. *Acta Anesthesiol Scand* 1973; 53 (supl): 37-42.

Rouco MI, Renedo J, Moral V, Pérez JA. Criterios para evaluar la contaminación por agentes anestésicos de áreas quirúrgicas. *Todo Hosp* 1995; 117: 41-56.

Saidman LJ, Eger II EI. Effect of nitrous oxide and of narcotic premedication on the alveolar concentration of halothane required for anesthesia. *Anesthesiology* 1964; 25: 302-308.

Sass-Kortsak AM, Purdham JT, Bozek, Murphy JH. Exposure of hospital operating room personnel to potentially harmful environmental agents. *Am Ind Hyg Assoc* 1992; 53: 203-209.

Scherpereel P. Farmacología comparada de los anestésicos halogenados. En: Aguilera L. *Actualizaciones en anestesiología y reanimación*. Barcelona: De. MCR, S.A., 1988; 33-48.

Schwinn DA, Leslie JB, Watkins WD. Principios básicos de farmacología y anestesia. En: Miller RD, ed. *Anestesia*. Barcelona: Ediciones Doyma, SA., 1993; 23-43.

Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika* 1965; 52: 591-611.

Sharp JH, Trudell JR, Cohen EN. Volatile metabolites and decomposition products of halothane in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 2-9.

Simenhoff M, Burke JF, Saukkonen JJ, Ordinario AT. Biochemical profile or uremic breath. *New Engl J Med* 1977; 297: 132-135.

Steward H, Allolt PR. Solubility coefficients for inhaled anesthetic. *Br J Anaesth* 1973; 45: 282-288.

Stewart RD, Baretta DE, Dodd HC, Torkelson TR. Experimental human exposure to tetrachloroethylene. *Arch Environ Health* 1970; 20: 224-229.

Stewart RD, Gay HH, Erley DS, Hake CL, Schaffer AV. Human exposure to tetrachloroethylene vapor. *Arch Environ Health* 1961; 2: 516-522.

Tomlin PJ. Health problems of anesthetists and their families in the West Midlands. *Br J Med* 1979; 1: 779-784.

Unceta-Barrenechea B, Vicinay S, Garrán B, Serna A, Seoane A. Exposición laboral del anestesiólogo al óxido nitroso y halotano. Medidas de control. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1989; 36: 267-275.

Vaisman AI. Working conditions in the operating room and their effect on the health of anesthetists. *Eksp Khir Anesteziol* 1967; 3: 44-49.

Van Duuren BL, Goldschmidt BM, Katz C, Kangseth L, Mercado G, Sivak A. Alpha-haloethers: A new type of alkylating carcinogen. *Arch Environ Health* 1968; 16: 472-476.

Van Dyke RA, Chenoweth MB, Van Poznak A. Metabolism of volatile anesthetics. I. Conversion in vivo of several anesthetics to $^{14}\text{CO}_2$ and chloride. *Biochem Pharmacol* 1964; 13: 1239-1247.

Van Dyke RA, Chenoweth MB. Metabolism of volatile anesthetics. *Anesthesiology* 1965; 26: 348-355.

Vessey MP. Epidemiological studies of the occupational hazards of anesthesia: a review. *Anaesthesia* 1978; 33: 430-438.

Veulemans H, Masschelein R. Experimental human exposure to Tolueno I. Factors influencing the individual respiratory uptake and elimination. *Int Arch Occup Environ Health* 1978; 42: 91-103.

Vickers MD, Wood-Smith, Stewart HC. *Fármacos en la anestesia*. Barcelona: Salvat Editores SA. 1981: 133-194.

Viola PI, Bigotti A, Caputo A. Oncogenic response of rat skin, lungs and bone to vinyl chloride. *Cancer Res* 1971, 31: 516-521.

Vitcha JF. A history of Forane. *Anesthesiology* 1971; 35: 4-7.

Walts LF, Forsythe AB, Moore JG. Critique: Occupational disease among operating room personnel. *Anesthesiology* 1975; 42: 608-612.

Wallin RF, Reagan BM, Napoli MD, et al. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg* 1975; 34: 758-765.

West JB, Dollery CT. Distribución of blood flow and ventilation-perfusion ratio in the lung measured with radioactive CO₂. *J Appl Physiol* 1960; 15: 405-410.

West JB. *Fisiología respiratoria*. 3^a de. Buenos Aires. Ed. Panamericana, 1989; 27-36.

Wilson HK, Ottley TW. The use of transportable mass spectrometer for the direct measurement of industrial solvents in air. *Biomed Mass Spectrometry* 1981; 8: 606-610.

Wilson HK. Physiological basis and sampling techniques. *Scand J Work Environ Health* 1986; 12: 174-192.

Wilson JE. Mechanisms of teratogenesis. In: *Environment and birth defects*. Academic Press, Orlando, Florida, 1973: 83.

Zuck D. The development of the anaesthetic vaporizer. The contribution of A. G. Levy. *Anaesthesia* 1988; 43: 773-775.